UNIVERSITE PARIS VII
FACULTE DE MEDECINE XAVIER BICHAT

Année 1975

THÈSE

N° 236

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Jean-Christian TOUATI

Né le 28 septembre 1945

à Neuilly sur Seine

Présentée et soutenue publiquement le

Cirrhose biliaire secondaire d'évolution prolongée grâce à une hyperplasie segmentaire en rapport avec une malformation des voies biliaires extra-hépatiques.

Président : M. S. BONFILS, Professeur.

Editions Papeteries Friedland

6 rue Berryer .75008 PARIS.

UNIVERSITE PARIS VII
FACULTE DE MEDECINE XAVIER BICHAT

Année 1975

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Jean-Christian TOUATI

Né le 28 septembre 1945

à Neuilly sur Seine

Présentée et soutenue publiquement le

LIBRARY

Cirrhose biliaire secondaire d'évolution prolongée grâce à une hyperplasie segmentaire en rapport avec une malformation des voies biliaires extra-hépatiques.

Président : M. S. BONFILS, Professeur.

Editions Papeteries Friedland

6 rue Berryer .75008 PARIS.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents,

Qui n'ont cessé de m'apporter leur aide et leurs encouragements tout au long de mes études.

Je les en remercie très affectueusement.

A toute ma famille, et à ceux qui en ont disparu.

A tous mes amis.

A Monsieur le Professeur S. BONFILS,

Pour l'accueil bienveillant qu'il nous a réservé dans son service,
Pour son enseignement et ses conseils,
Pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse et profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Y. Le QUINTREC,

Qui nous a proposé le sujet de cette thèse et qui nous a guidé de toute sa compétence dans la réalisation de celle-ci.

Qu'il trouve ici l'expression de nos sincères remerciements.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548124_0018

A Monsieur le Professeur Agrégé E. MARTIN,

Pour ses précieux conseils qui nous ont aidé pour la réalisation de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de nos sincères remerciements

Au Docteur J. P. GENDRE,

En reconnaissance
Pour l'amical intérêt et les conseils judicieux qu'il nous a toujours apportés.

A tous nos maîtres de la Faculté.

Le terme générique de "cirrhose" du foie, attribué à Laënnec (1826) pour décrire une forme de dégénérescence hépatique reste consacré par l'usage malgré ses imperfections. Il regroupe actuellement les stades terminaux des affections chroniques qui développent une fibrosclérose diffuse du foie,dont les causes sont peu à peu mieux définies par les recherches fondées sur des techniques nouvelles.

Si, en France, on doit malheureusement évoquer l'intoxi c ation éthylique comme principale étiologie de la cirrhose, il existe cependant d'autres facteurs moins fréquents à son origine; parmi ceux-ci nous avons voulu individualiser la cholestase extra-hépatique, complication heureusement rare de la chirurgie biliaire

Dans le service de notre maitre, le Professeur Agrégé Y. Le Quintrec, s'est présenté le cas d'une cirrhose biliaire secondaire très particulière par son association à deux masses de parenchyme resté sain grâce à une anomalie de leur drainage biliaire; ces masses, fonctionnellement normales, ont assuré la relève du foie défaillant, déterminant ainsi une évolution exceptionnellement prolongée.

Il nous a semblé intéressant de rapporter cette observation et d'essayer, à la lumière des exemples de la littérature de mieux en approcher le mécanisme intime.

Nous nous proposons après avoir décrit cette observation de discuter successivement la réalité de la cirrhose, son étiologie, la nature et l'origine des deux masses observées afin de pouvoir proposer une tentative d'explic ation globale à l'association de ces phénomènes.

L'histoire clinique de Madame Renée L..., 44 ans, vendeuse, mère de deux enfants en bonne santé est complexe.

Parmi les antécédents pathologiques, on peut retenir :
- une hépatite virale à l'âge de 10 ans qui ne laisse apparemment aucune séquelle.
- un érythème noueux d'origine indéterminée, 11 ans plus tard en 1948.
- une appendicectomie est pratiquée cette même année. L'intervention est précédée de nombreux vomissements que l'on pourrait à postérieri rattacher à une pathologie biliaire ; on ne retrouve aucune notion d'intoxication professionnelle, ni d'éthylisme.

La véritable histoire de la maladie débute en 1953. En effet, de 1953 à 1955; la malade présente en tout quatre crises de colique hépatique, parfois hyperalgiques, mais sans jamais de fièvre ni d'ictère.

Une cholécystite aiguë amène à intervenir pour la première fois en janvier 1955, on pratique alors une cholecystectomie sans drainage du cholédoque.

Les suites opératoires sont bonnes, jusqu'au 14ème jour où apparaît une fièvre avec frissons, puis un ictère progressif à partir du 18ème jour.

On décide de temporiser en instituant un traitement par tubages duodénaux qui durera en tout six mois ; mais devant la persistance de la fièvre et de l'ictère on décide d'intervenir pour une seconde fois.

L'intervention pratiquée à Fécamp, le 13 juillet 1955, consiste en la mise en place d'un drain de Kehr dans le cholédoque au niveau duquel on aurait découvert un rétrécissement ponctiforme à la hauteur du carrefour cystique. Un contrôle radiographique post-opératoire objective de bons passages duodénaux mais ne permet aucune injection les voies hautes.

Malgré le drainage externe qui donne de 100 à 150 cc de bile par 24 heures, l'ictère persiste et de plus apparaît un prurit. Le drain

est enlevé au 35ème jour.

L'ictère persiste avec accès d'angiocholite intermittente, jusqu'au 23 janvier 1956, date à laquelle la malade est transférée à Paris pour une troisième intervention.

Le compte rendu opératoire fait état des constatations suivante

"Incision paramédiane droite. Adhérences, assez lâches et assez faciles à libérer, de l'épiploon et du foie avec la paroi. On est aussitôt frappé par le volume considérable du foie, l'augmentation portesur les 2 lobes, et par l'existence dans le foie de petits nodu qui se révèleront, à l'incision exploratrice, être autant de petits foyers nécrotiques abcédés. La ponction du lobe droit du foie est négative, celle du lobe gauche, positive à la troisième tentative. La bile sort sous pression, puriforme, très épaisse. Les radiograph objectivent une volumineuse dilatation pseudo-kystique en chapelet la voie biliaire intrahépatique gauche ; la dilatation semble cesse aux abords du hile où l'on voit les branches droite et gauche, de petits calibres à ce niveau, communiquer. L'injection de la bran droite étant très courte, le canal hépatique est aussi injecté. Il est étroit et ses bords sont un peu irréguliers. Le cholédoque est légèrement dilaté, parfaitement perméable : tout passe directement dans le duodénum sans image lithiasique visible. Craignant de ne ri pouvoir faire dans le hile, on envisage de tenter une anastomose intrahépatique sur le lobe gauche. La découverte d'un canal biliair le long du ligament rond semble impossible, celui-ci étant innac-cessible. A ce moment, on note que la rate est presque triplée de volume.

La section du parenchyme hépatique est très hémorragique, et malheureusement conduit à ouvrir sur la tranche une série de deux ou trois abcès nécrotiques. A dix centimètre de profondeur on trouv enfin un canal biliaire donnant issue à beaucoup de bile, mais cell ci est très épaisse et contient des flocons qui provoquent une véri tablethrombose biliaire intrahépatique. Tout anastomose dans ces conditions paraît vouée à l'échec, et l'on préfère placer dans le

canal découvert un drain de caoutchouc n° 10 se rendant assez profondément vers le hile sur la tranche droite, et un drain de même calibre du côté de la tranche gauche.

"On aborde, de plus, en suivant le ligament rond, un canal distendu qui donne issue à de la bile de même qualité, et conduit également dans une cavité nécrotique qu'on curette. Les deux tranches de l'hépatotomie seront rapprochées autour des deux drains par du catgut. Deux éléments de spongel et un drain de Penrose seront laissés au contact. On décide alors d'explorer la voie biliaire principale en décollant le duodénum très incrusté dans le foie. On la découvre assez facilement.

"A la partie très supérieure, on aperçoit un tout petit orifice qui s'ouvre pour ainsi dire spontanément. De la bile s'en écoule. On agrandit l'hépatotomie et on pénètre dans la branche gauche du canal hépatique. Par contre, l'accès à la branche droite n'est pas possible. On place alors un drain de Kehr, à longue branche supérieure pénétrant en haut sans doute dans le canal hépatique gauche et en bas dans le cholédoque. Le cholédoque est alors suturé autour de ce drain, au catgut CC. Un drain de Goldman, sort par contre-incision droite. Plusieurs abcès seront ouverts sur la superficie du lobe droit, au contact duquel on laisse un drain de Penrose."

Une biopsie hépatique faite au niveau du bord du lobe gauche permet de faire des constatations suivantes :

"On note en premier lieu de nombreux amas biliaires dilatant les canalicules intra-parenchymateux. Les travées qui se trouvent à leur contact restent cependant peu modifiées, sans lésion dégénératives On observe, d'autre part, d'importants remaniements inflammatoires subaigus chroniques, au niveau des espaces portes et des territoires immédiatement voisins. Ce sont des groupes de cellules rondes et surtout des lames fibreuses engainant électivement les canaux biliaires principaux.

Ce sont donc des caractères histologiques typiques d'une cirrhose de cholestase, à un stade encore relativement précoce et susceptible de régression.

La présence d'îlôts inflammatoires subaigus, en accord avec les constatations bactériologiques, constitue néanmoins un élément de réserve pour le pronostic."

Le drainage est conservé pendant sept mois.
Les signes cliniques persistent :
- fièvre avec clochers intermittents jusqu'en fin 1956.
- ictère avec selles décolorées, et urines foncées jusqu'en octobre 1957.

A partir de cette date, et ceci pendant 11 ans le malade ne présente plus aucune symptomatologie et mène une existence totalement normale.

En janvier 1968, à la suite d'un traitement à base d'anti-inflammatoires institué pour des lombalgies, le malade présente une hémorragie digestive faite d'une hématémèse et d'un méléna. Elle est hospitalisée à Fécamp où on la transfuse. On pratique des examens biologiques hépatiques qui se révèleront subnormaux ; un transit oeso-gastro-duodénal n'aurait montré que des gros plis gastriques et éliminé la présence de varices oesophagiennes.

Il s'écoule alors une nouvelle période de calme apparent, de trois ans, totalement asymptomatique jusqu'en mai 1971, où, toujours à la suite de la prise de médicaments anti-inflammatoires, survient une nouvelle hémorragie digestive, cette fois-ci de grande abondance puisqu'elle nécessite une transfusion sanguine de trois litres. Une étude radiologique oeso-gastro-duodénale met formellement en évidence des varices oesophagiennes, et a fait discuter la possibilité d'une image ulcéreuse prépylorique.

En juin 1971, le malade est alors hospitalisé dans le service du Professeur agrégé Y. Le Quintrec, à l'hôpital Albert Chenevier pour faire le bilan de son hypertention portale.

A l'entrée, l'examen clinique montre :
- une patiente en bon état général, apyrétique, pesant 53 kg, non anoréxique, mais présentant un pyrosis nocturne, sans qu'existe pourtant un déclanchement postural, on observe ni nausées ni vomissements mais parfois des épisodes diarrhéiques.

- un subictère conjonctival, des angiomes stellaires de l'épaule gauche et une érythrose palmaire.
- il n'y a pas de prurit.
- l'abdomen, balafré par les cicatrices des interventions antérieures est indolore, souple, mais ballonné, et est le siège d'une circulation collatérale sus-ombilicale :
  . les flancs sont mats, mais il n'existe pas d'ascite.
  . le foie dont le bord inférieur est dur, tranchant, est percuté sur 8 cm, au niveau de la ligne mamelonnaire antérieure.
  . on note de plus une splénomégalie très importante dépassant de 6 cm le rebord costal gauche.
  . il existe de petites hémorroïdes externes entrainant parfois des rectorragies minimes lors des selles.
- l'examen cardio-vasculaire est normal avec une tension à 10,5/6 et un pouls à 80.
- les examens pulmonaires et urologiques sont normaux eux-aussi.
- au point de vue gynécologique, on ne retient que l'irrégularité des cycles menstruels.
- on ne note aucune anomalie neurologique :
  . les réflexes ostéo-tendineux sont tous retrouvés et symétriques.
  . les réflexes cutanés plantaires sont indifférents des deux côtés.
  . les sensibilités superficielle et profonde, la motricité, la coordination des mouvements et la force musculaire sont strictrement normales.
. il n'existe pas de signes d'encéphalopathie.
- enfin, les aires ganglionnaires sont parfaitement libres.

Un certain nombre d'examens complémentaires sont alors pratiqués :

- biologiques :

	Juin 1971	Août 1971
Bilirubine totale	21 mg/l	30 mg/l
Bilirubine conjuguée	-	4 mg/l
Cholestérol	1,3 g/l	1,3 g/l
Phosphatases alcalines	11u.Bod.(N=4à6)	114 mu/ml(N=30à75)
Transaminases SGPT	2 u. Wrob.	22 mU/ml(N=10à40mU/ml)
SGOT		22 mU/ml(N=10à40mU/ml)
Test au thymol	30 u. UBY	
Taux de prothrombine	46	32 %
Proaccélérine		25 %
Proconvertine + fact.X		37 %
Fer sérique	25 Ø/1oo ml (N=10 à 15 Ø/100ml)	
Glycémie		0,78 g/ml
Ammoniémie		0,45 Ø/ml
Ionogramme sanguin :		
Hématocrite	38 %	35 %
Urée	0,15 g/l	0,24 g/l
Chlorémie	113mEq/l	103mEq/l
Natrémie	139mEq/l	138mEq/l
Kaliémie	3,5mEq/l	3,4mEq/l
Réserve alcaline	23mEq/l	22,5mEq/l
Electrophorèse des protéines :		
Protides totaux	70 g/l	66 g/l
Albumine	49 %	47 %
Globuline	51 %	53 %
Alpha 1	2,5 %	4 %
Alpha 2	4 %	5 %
Béta	10,5 %	10 %
Gamma	34 %	34 %
BSP	15' 83 %	15' 61,5 %
	45' 41 %	45' 27 %
		K1 = 0,032
		K2 = ininterprétable

Hémogramme :

Globules rouges	3.800.000	3.900.000
Globules blancs	1.300	3.700
Plaquettes	50.000	40.000
Vitesse de sédimentation	6 - 15	20-46-105

Anticorps anti :

Noyaux	négatif
Mitochondries	négatif
Muscles lisses	négatif
Estomac	négatif
Thyroïde	négatif

Transit oeso-gastro-duodénal :

- Présence de volumineuses varices au niveau du tiers inférieur de l'oesophage.
- Pas de signes radiologiques de lésion pariétale de l'estomac et du duodénum pouvant expliquer les hémorragies digestives.

Cholangiographie intraveineuse avec tomographies.

-Sur les tomographies, le cholédoque est très légèrement dilaté, il présente une topographie anormale en rapport avec les interventions antérieures.
- Il ne paraît pas exister d'obstacle au niveau du bas cholédoque.
- On note, en outre, une urographie de forte tonalité.

Scintigraphie :

- L'examen met en évidence un très petit foie, fixant le radio-élément de façon très hétérogène; il existe une vaste zone hypofixante, intéressant la partie postérieure du dôme, comme le montre l'incidence de profil, qui aurait pu être un argument en faveur dun syndrome du Bud-Chiari chronique.
- Il existe une énorme rate, les limites scintigraphiques étant confirmées par la palpation.

- On note, en outre, et bien que l'examen ait été réalisé à l'Indium, une fixation rachidienne.

Artériographie sélective du tronc coeliaque montrant :

- Une splénomégalie monstrueuse.
- Un axe spléno-mésentéric-o-porte très volumineux et libre.
- De très grosses varices gastriques et oesophagiennes.
- Un petit foie à artères hépatiques hélicinées de type cirrhotique.
- Une urographie qui ne révèle pas d'anomalies des voies excrétrices.

Au terme de ce bilan hospitalier, on peut donner les conclusions suivantes:

- Il existe indiscutablement une hypertension portale aussi bien clinique (circulation collatérale épigastrique, hémorragies digestives) que radiologique (varices sur le transit oesophagien, dérivations à l'artériographie).
- Cette hypertension portale s'accompagne d'une splénomégalie avec signes d'hypersplénisme.
- L'arbre portal, étant libre, cette hypertension portale est liée à un bloc intra-hépatique donc une cirrhose.
- Compte tenu des antécédents chirurgicaux, il est vraisemblable qu'il s'agisse d'une cirrhose biliaire secondaire à un obstacle incomplet de la voie biliaire principale ; mais on doit discuter la possibilité d'une cirrhose post-nécrotique ou d'une hépatite chronique active ayant abouti à une cirrhose ; en fait, c'est peu probable en raison du mode d'installation des troubles d'allure très angiocholitique et de l'absence d'anticorps anti-tissus. Enfin, un bloc sus-hépatique de type Bud-Chiarri est peu vraisemblable, car l'aspect du foie aurait été typique lors des premières interventions.

On décide alors de pratiquer une intervention à double but :

- Splénectomie avec anastomose spléno-rénale ou d'un autre type pour affaisser les veines de dérivation.
- Se porter ensuite sur la région sous-hépatique afin de préciser :
  . L'état du foie et d'en faire une biopsie.
  . L'état de la voie biliaire en faisant une cholangiographie per-opératoire.
- Et faire, en fonction de ces résultats, une anastomose large type anse en "Y", s'il y a une sténose biliaire.

La malade est alors confiée au Professeur agrégé H. Bismuth qui intervient le 20 août 1971.

"Sur la malade installée en décubitus dorsal franc, les deux membres supérieurs relevés afin d'exposer les deux hypochondres, incision en S, allongé de l'hypochondre gauche. L'incision pariétale n'est pas très hémorragique. La partie externe de l'incision est libre et comblée par la rate, qui est, comme prévue, volumineuse, avec une capsulite blanchâtre, et adhère en plusieurs endroits de sa convexité au diaphragme. La partie médiane de l'incision est occupée par des adhérences intéressant le grand épiloon et surtout l'estomac qui est incrusté dans la paroi. La libération de ces adhérences va se révéler très hémorragique et on ne va libérer que les bords de l'incision sans dépasser la ligne médiane. Vers le haut la libération du foie gauche, qui se présente sous forme d'une mince languette, tout à fait collée au diaphragme, sera également très hémorragique et l'hémostase ne sera obtenue que par un méchage.

"On va commencer par pratiquer la libération de la rate : d'emblée, on ouvre l'arrière-cavité des épiploons par le ligament gastro-splénique. L'artère splénique est facilement perçue, assez haut, on va la disséquer et mettre en place un clamp.

"On libère ensuite le pôle inférieur de la rate. La dissection de la plage diaphragmatique va entraîner un nouvel épisode hémorragique. Il existe en effet une adhérence très dense entre le diaphragme et la capsule de la rate et en la sectionnant on ouvre une veine volumineuse, de plusieurs millimètres de diamètre dont l'hémostase sera assurée par les points de soie.

"On poursuit la libération du pôle splénique en sectionnant le péritoine au niveau de la face postérieure de la rate. A ce niveau nouvelle hémorragie de la face postérieure du hile splénique où il existait vraisemblablement une grosse veine collatérale avec le péritoine pariétal postérieur. Les hémostases sont faites par des points assurés de soie.

"La rate et la partie gauche du pancréas peuvent alors être basculés vers la ligne médiane. L'accolement postérieur du pancréas est facile à disséquer.

"Ce premier temps de l'intervention a entrainé une hémorragie d'environ 2,5 à 3 litres.

"On aborde alors la dissection des vaisseaux. La veine splénique apparaît volumineuse et tendue, à la face postérieure du pancréas. La veine rénale apparaît également superficielle, et la dissection de sa face antérieure va s'avérer très aisée. Les deux collatérales habituelles inférieure et supérieure sont mises en évidence, puis dégagées et provisoirement liées.

"La libération de la face postérieure de la veine rénale est alors entreprise, mais il faut passer un lac en arrière de la veine rénale près du hile et un second au niveau de sa partie médiane.

"On peut dès lors commencer à libérer par traction sur les lacs la face postérieure pour s'assurer de l'absence de collatéral

On découvre qu'il existe deux grosses collatérales postérieures et une petite. Ces veines sont situées à proximité du hile rénal ; aussi, on décide, plutôt que de les clamper séparément, de faire passer le lac plus en aval de façon à les contrôler par le clamp qui sera placé sur le segment hilaire de la veine rénale.

"A ce moment, en passant le dissecteur à la face postérieure de la veine rénale, on déclanche une hémorragie peu importante que l'on essaie de contrôler par un méchage. La mèche contrôle cependant mal la fuite sanguine, qui se poursuit, et chez cette malade qui a déjà beaucoup saigné, on décide de rechercher le vaisseau pour en faire l'hémostase. Par traction sur les lacs, on essaie de repérer la brèche veineuse, mais l'hémorragie devient plus importante sans qu'on arrive à voir son origine.

"On sectionne alors la veine lombo-ovarienne qui était placée plus près du hile rénal que la veine surrénalienne, ce qui permet de mieux exposer la face postérieure de la veine rénale.

"Chacune des tentatives d'hémostase avait entraîné une déperdition sanguine et on a l'impression par ailleurs que le champ opératoire de la splénectomie dont l'hémostase avait été très satisfaisante devient progressivement hémorragique. En effet, en plusieurs points où l'hémostase électrique avait été faite, en particulier au niveau du péritoine pariétal postérieur et de la section de la réflexion péritonéale une hémorragie se déclanche.

"Aucun caillot n'apparaît dans le champ opératoire.

"Les manoeuvres de tamponnement sont inefficaces et l'hémorragie devient rapidemeht importante.

"Malgré la compensation sanguine, la tension artérielle s'abaisse à sept et rapidement survient un collapsus puis un arrêt cardiaque. Un massage cardiaque externe rapidement entrepr

fait apparaître des battements cardiaques. La réanimation sanguine assurée par deux voies veineuses placées en début d'intervention et utilisant du sang frais permet de faire remonter la tension artérielle aux alentours de cinq. (Un cathéter a été placé dans l'artère splénique au niveau du hile de la rate de façon à mesurer la tension artérielle).

"Mais l'hémorragie du champ opératoire reste importante. Après avoir tassé des champs dans l'hypochondre gauche, on revient à nouveau à la face postérieure de la veine rénale. En poursuivant sa libération vers son bord supérieur, on découvre une petite brèche veineuse située sur une veine d'aspect variqueux partant de la face postérieure de la veine rénale et se dirigeant vers la graisse périrénale. Cette veine est liée et sectionnée, mais l'hémorragie se poursuit provenant de tout le tissu cellulaire à ce niveau sans que l'on voit de points précis à l'hémorragie. Il existe d'ailleurs des troubles évidents de la coagulation : un temps de coagulation se révèle incoagulable au bout d'une heure. Des champs sont alors tassés dans la région opératoire pendant que l'on passe du sang prélevé immédiatement sur des donneurs mais cela n'a aucun effet sur l'hémorragie.

"Deux autres arrêts cardiaques vont survenir, qui seront également récupérés par massages. Mais, malgré les transfusions très abondantes de sang frais, aucune coagulation n'apparaît On essaie de placer au niveau des points que l'on voit saigner, des fils d'hémostase à l'aide de tevdeck 0000000, mais ces points, même lorsqu'ils sont placés sur des vaisseaux, entrainent une hémorragie.

"Après 70 flacons de sang, des tentatives d'hémostase qui ont duré en tout 4 heures, la situation s'avère totalement irréversible Et c'est dans ce tableau de grand collapsus hémorragique qu'une dernière fois le coeur s'arrête."

Une vérification anatomique est pratiquée le lendemain par le Dr. L. Hamelin permettant de faire les constatations suivantes :

- région cervicale normale.
- région thoracique : plèvres, poumons, bronches, coeur, artères pulmonaires, veines caves et aorte normaux. L'oesophage thoracique est le siège de varices veineuses sous muqueuses.
- appareils urinaire et surrénal normaux.
- région pelvienne : veines ilio-fémorales perméables, ovaires plurikystiques, utérus et rectum normaux.
- région abdominale :
  . péritoine : épanchement hémorragique dans l'hypochondre droite de 200 cc.
  . foie : il est enchassé dans une coque fibreuse très épaisse qui le fait intimement adhérer au diaphragme. Cette coque fibreuse se prolonge en avant jusqu'au bord supérieur du pylore de 01 où elle épaissit considérablement le petit épiploon qui atteint parfois 15 mm. Au niveau du pylore on note une striction extrinsèque du conduit digestif.
  Le foie est petit, blanc-grisâtre, cirrhotique, très dur, micronodulaire, parcouru d'un fin lacis veineux. Il pèse 980 g.
  A sa face inférieure, de chaque côté, du pédicule hépatique on note deux masses arrondies, rénitentes à la palpation. L'une (de 7cm de diamètre) à la face postérieure du lobe carré, l'autre (6cm) à la face postérieure du foie droit. A la coupe, les deux masses sont faites d'un tissu homogène, violacé lilas, assez dense, de consistance assez molle. Ces deux masses sont parfaitement circonscrites par une capsule fibreuse qui les sépare du reste du foie.
  Les deux masses refoulent les canaux biliaires sans les comprimer du fait de leur consistance molle. (Cf figure 1)
  Le pédicule hépatique apparaît normal avec à son niveau deux volumineux ganglions.

- L'estomac est le siège d'une gastrite hypertrophique à gros plis.
. L'oesophage terminal présente des varices veineuses.
. Le duodénum est normal. On retrouve les trajets rétro-pancréatique et rétroduodénal du cholédoque qui est normal.
. La rate pèse 870 g. Elle est très volumineuse, mesure 20 x 12 x 5,5 cm et présente des épaississements localisés de sa capsule au pôle supérieur. A la coupe, elle est homogène violacée, non friable.
. Le pancréas est normal, on note au niveau de la queue une hémorragie rétropancréatique et une hypertrophie de la chaîne ganglionnaire splénique.
. L'aorte abdominale et la veine cave inférieure sont normales.

Une opacification des voies biliaires par liquide de contraste permet d'objectiver une anomalie anatomique des canaux biliaires au niveau de leur convergence, réalisant ainsi un drainage fonctionnel pour les deux masses tandis que les caux biliaires du reste du parenchyme sont interrompus au-dessus du hile hépatique.

Histologiquement :

- La rate présente une fibroangiomatose. On note de nombreux dépôts d'hémosidérine au sein de cette fibrose. Ainsi que des macrophages chargés de ce pigment. Par ailleurs, on note une congestion importante, faite d'une fibrose collagène très dense. Il existe une petite rate accessoire présentant les mêmes remaniements que la précédente.

- Le pancréas présente une fibrose interacineuse, parfois mutilante. Le reste du parenchyme présente un oedème interstitiel non inflammatoire.

- Les prélèvements du foie ont été soumis au Professeur agrégé E. Martin.

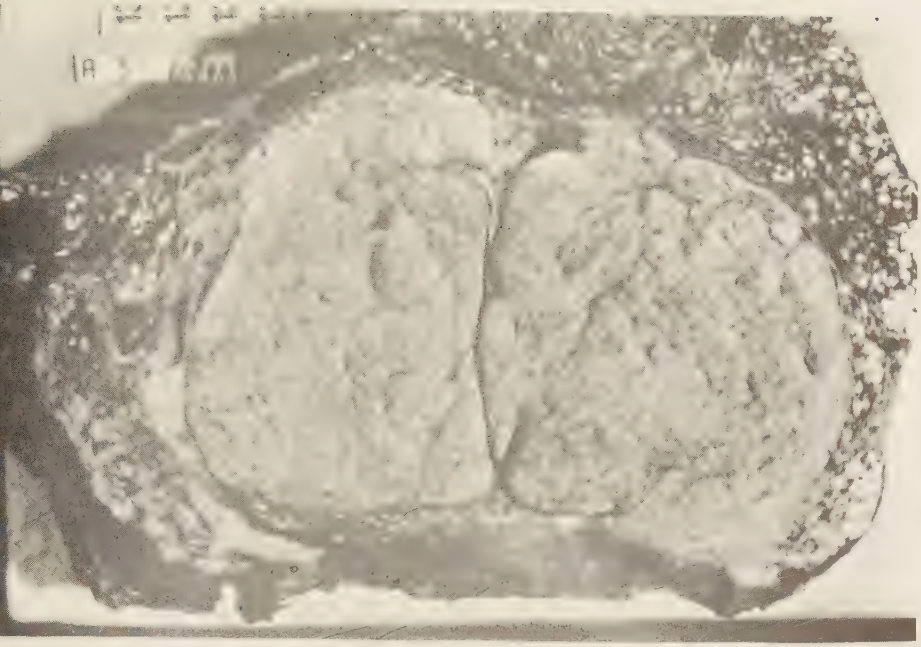

Figure I
Aspect macroscopique du foie ouvert en deux à hauteur du hile; pésence de deux masses blanchâtres, pseudo tumorales bien limitées entourées par un parenchyme d'allure cirrhotique.

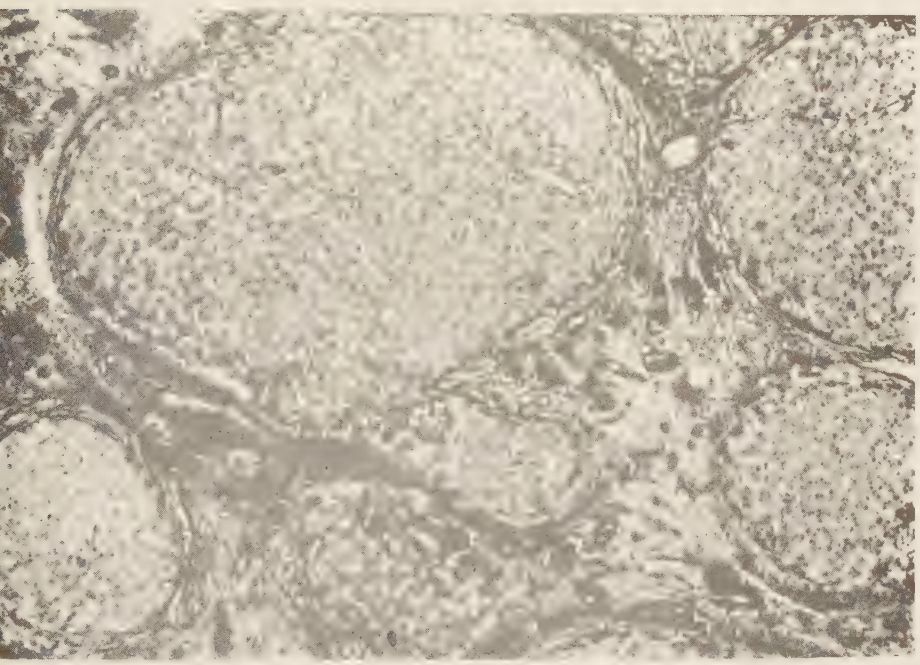

Figure 2

Structure histologique d'un territoire cirrhotique comportant des nodules de type régénératif à structure désorganisée.
Fibrose annulaire très riche en vaisseaux sanguins mais ne comportant pas de canal biliaire perméable.

(HES ✕ 60)

Figure 3

Prélèvement dans le territoire pseudo-tumoral constitué par un parenchyme à structure lamellaire régulière. Persistance d'une disposition lobulaire soulignée par des espaces-porte normaux et par des veines centro-lobulaires. (↗)
Ecartement important des espaces portes visibles sur la droite de la photo et qui traduit un état d'hyperplasie des lobules.

(Trichrome ✕ 60)

Le foie présente une cirrhose dont les bandes fibreuses souvent épaisses sont très oedémateuses, tatouées d'un infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire important. On note de très nombreux néovaisseaux et surtout de très nombreux néocanalicules biliaires. Les canaux biliaires antérieurs ne sont pas retrouvés au sein de cette fibrose portale et il existe juste des cavités présentant des cellules altérées au voisinage qui pourraient peut-être évoquer des éléments du revêtement canalaire. Enfin, on note également un assez grand nombre d'histiocytes chargés de pigments noirâtres très fins, que des colorations spéciales ont permis d'identifier comme étant du pigment ferrique. (Cf figure 2)

Les nodules de régénération sont de taille variable entourés par cette sclérose qui tend en plusieurs points à devenir intranodulaire et mutilante. A ce niveau, on ne retrouve pas de stéatose. On note du pigment biliaire en abondance variable, souvent très modérée. Certains nodules en paraissent dépourvus.

Ces deux masses notées à la face inférieure du foie sont constituées d'un tissu tout à fait différent. En effet, il s'agit d'un tissu hépatique de structure parfaitement systématisée. On retrouve la triade caractéristique des espaces portes qui sont tatoués d'un infiltrat discret de cellules mononuclées ; les canaux biliaires, en particulier, sont parfaitement indentifiables et présentent une structure tout à fait normale. A ce niveau, on ne retrouve pas de stase biliaire. Il n'ya pas de stéatose. (cf figure 3)

Ce tissu hépatique de structure normale est totalement encapsulé par une mince bande fibreuse, dense acellulaire, elle-même séparée de la fibrose cirrhotique par un tissu fibro-conjonctif plus ou moins lâche au sein duquel se retrouvent des vaisseaux et surtout des canaux biliaires, de structure tout à fait normale, et à peine déformée par les tissus environnants.

Pour le Professeur agrégé Martin, ce tissu hépatique à peine

altéré ne peut pas être interprété comme un adénome ou comme un volumineux nodule de régénération vu la structure lobulaire caractéristique et les espaces portes normalement constitués. L'hypothèse d'hépatome est évidemment à rejeter pour les mêmes raisons. Le seul diagnostic qui reste plausible est celui de parenchyme hépatique, respecté par le processus morbide du fait d'un drainage biliaire correct, qui se serait hyperplasié au cours du développement de la cirrhose biliaire sur tout le reste du foie.

Néanmoins, il n'a pas été retrouvé d'étiologie à cette cirrhose biliaire, En effet, les prélèvements étagés de tout le cholédoque depuis l'Oddi jusqu'au hile hépatique, ainsi que ceux effectués dans le plan de la bifurcation biliaire au niveau du hile, ont montré des canaux biliaires dont la structure était parfaitement normale et la lumière parfaitement libre.

EN RESUME

Nous sommes en présence de l'observation d'une malade de 44 ans, dont le début de l'histoire remonte à janvier 1955 avec une cholecystectomie pour cholecystite aiguë. Les suites de cette intervention sont perturbées dès le 14e jour par l'apparition d'une symptomatologie angiocholitique sur fond d'ictère rétentionnel chronique. Une réintervention en juillet 1955 est pratiquée pour lever l'obstacle à l'écoulement normal de la bile. Malgré la mise en place d'un drain de Kehr dans le cholédoque qui présentait un rétrecissement ponctiforme au niveau du carrefour cystique, la liberté des voies biliaires n'est pas obtenue puisque le contrôle radiologique post-opératoire ne montre aucune injection des voies hautes.

L'ictère cholestatique avec accès angiocholitiques persiste ce qui amène à pratiquer une troisième intervention en janvier 1956, permettant de constater une hépatomégalie avec de nombreux micro-abcès intra-parenchymateux, une splénomégalie, la liberté des voies biliaires extra-hépatiques et des anomalies à type de dilatation pseudo-kystiques des voies biliaires intra-hépatiques.

L'ensemble des voies biliaires intra-hépatiques étant le siège d'une véritable thrombose par une bile épaisse, floconneuse, puriforme, il est alors réalisé un drainage biliaire externe du foie gauche au niveau d'une section hépatique et un drainage de la voie biliaire principale par drain de Kehr.

Une biopsie chirurgicale montre à cette période les caractères histologiques typiques d'une cirrhose de cholestase à un stade précoce susceptible de régression.

La fièvre et l'ictère persistent respectivement jusqu'en 1956 et 1957.

A partir de cette date, et ce, pendant 11 ans, il n'y aura plus aucune symptomatologie hépatique.

En janvier 1968, survient une première hémorragie digestive. Un bilan biologique hépatique est pratiqué qui s'avérera subnormal.

Puis, en mai 1971, à la suite de nouvelles hémorragies digestives, on découvre des varices oesophagiennes. Un bilan hospitalier confirme le diagnostic d'hypertension portale.

On décide de confier la malade au Professeur agrégé Bismuth, pour une anastomose splénorénale et une exploration chirurgicale des voies biliaires. L'intervention est émaillée de plusieurs accidents hémorragiques puis d'un état de choc irrécupérable qui entraîne le décès de la patiente.

La vérification anatomique permet de découvrir un foie petit, cirrhotique, micronodulaire avec deux masses à sa face inférieure que le Professeur agrégé Martin identifie comme étant faites de parenchyme hépatique normal et hyperplasié. Les voies biliaires extra-hépatiques sont le siège d'une anomalie anatomique et présentant une lumière parfaitement libre.

Cette observation nous a paru particulièrement intéressante en raison de l'association à une cirrhose biliaire secondaire d'une anomalie congénitale des voies biliaires extra-hépatiques et de deux masses de parenchyme sain respectées par le processus pathologique ayant détruit le reste de l'organe.

Nous nous proposons de faire une étude de ces différents points que nous diviserons schématiquement pour la clarté de l'ensemble en quatre chapitres.

- Réalité de la cirrhose hépatique en excluant arbitrairement de l'organe les deux masses de tissu sain.

- Discussion étiologique sur la nature de la cirrhose.

- Nature des formations nodulaires et discussion de leur origine.

- Tentative d'explication globale des phénomènes ayant participé à la réalisation du tableau final caractéristique de notre observation.

CHAPITRE I

"Le concept de cirrhose définit non une maladie, mais un état anatomopathologique du foie. On admet actuellement que l'état cirrhotique est défini par l'existence d'une reconstruction nodulaire, bouleversant l'architecture vasculaire normale et par une fibrose ; ces lésions intéressent l'ensemble du foie.

Ces remaniements anatomopathologiques expliquent la symptomatologie clinique ; celle-ci comporte à des degrés très variables l'association d'une hypertension portale, d'une insuffisance hépato-cellulaire et de manifestations inflammatoires témoins d'un processus de pérénisation que l'on a supposé être de nature immunitaire.

La plupart des symptômes et des complications de l'état cirrhotique résultent de la conjonction de ces grands syndromes."

Telle est la définition que J. Caroli (1) donne de la cirrhose hépatique.

Notre étude cherchera sur ce modèle à retrouver dans notre observation les symptômes et les syndromes pour en affirmer le diagnostic.

L'EXAMEN CLINIQUE de notre malade regroupe un certain nombre de symptômes dont l'association est fortement évocatrice du diagnostic. C'est ainsi que l'on constate successivement :

- Un petit foie dont les dimensions ont été vérifiées lors de l'examen anatomique, à bord antérieur dur et tranchant.

- Une splénomégalie témoin du syndrome d'hypertension portale ainsi qu'une circulation veineuse collatérale sus-ombilicale, donc de type porte pur à laquelle on doit rattacher

l'atteinte des veines hémorroïdaires due à une à une dérivation par la voie mésentérico-hémorroïdaire.

. Il faut également associer les complications évolutives de cette hypertension portale que sont les deux hémorragies digestives de 1968 et 1971.

Certes, le fait qu'elles aient été contemporaines de l'absorption de médicaments anti-inflammatoires pourrait rendre ceux-ci responsables du saignement d'un ulcère gastrique ou duodénal dont on sait que la fréquence au cours des hypertensions portales par cirrhose dépasse la simple coïncidence, puisqu'elle est de l'ordre de 10 % d'après les recherches radiologiques systématiques, (L. Léger, Cachin, Caroli, Paraf). Mais, si une telle lésion a été soupçonnée en 1968, il n'y en a jamais eu de preuve radiologique formelle en 1971, et de visu à la vérification anatomique.

Par contre, les anti-inflammatoires ont sûrement fragilisé la muqueuse oesophagienne favorisant ainsi la rupture de varices veineuses.

. Des signes cliniques d'insuffisance hépato-cellulaire : angiomes stellaires et l'érythrose palmaire qui sont attribués à une surcharge oestrogénique fréquente au cours des cirrhoses (2). On peut également rattacher à ce syndrome les troubles des règles constatés chez notre patiente (3).

LES EXAMENS DE LABORATOIRE reviennent confirmer les impressions données par la clinique.

- L'hypertension portale est retrouvée indirectement par le syndrome d'hypersplénisme associant :
  . Une anémie avec hyperbilirubinémie non conjuguée,
  . Une leucopénie,
  . Une thrombopénie.

Cette séquestration splénique serait liée pour Holzbach et collaborateurs (4) essentiellement à la taille de la rate, bien plus qu'à la pression portale elle-même.

- L'insuffisance hépato-cellulaire regroupe : (5 - 6 - 7)
  . Une hypoalbuminémie relative à 35 g/l interprétée comme résultat de la diminution de sa synthèse par la cellule hépatique, en dehors des facteurs de dilution par augmentation du volume liquidien et des modifications de la répartition de l'albumine dans l'organisme.
  . Une atteinte globale des facteurs de la coagulation dont témoignent : (8)
    - le taux de prothrombine à 46 et 32 %,
    - la proaccélérine ou facteur V à 25 %,
    - la proconvertine ou facteur VII à 37 %.
  . Une hypocholestérolémie à 1,3 g/l.
  . Une perturbation importante de l'épreuve d'épuration de la BSP pour laquelle on doit émettre une réserve puisqu'elle peut être affectée par d'autres facteurs.
- Le syndrome inflammatoire quant à lui est vérifié par les constatations des épreuves pratiquées chez notre patiente (9)
  . En tout premier lieu, l'augmentation de la vitesse de sédimentation.
  . La perturbation des tests de floculation avec un thymol à 30 UBY, qui ne représente qu'un moyen sommaire de mettre en évidence le déséquilibre protéique mieux traduit par les résultats de l'électrophorèse qui nous montre :
    - une augmentation globale des globulines,
    - un rapport albumine/globulines inférieur à 1 dû conjointement à une diminution de l'albumine et à une augmentation des globulines.
    - une nette prépondérance des gamma-globulines mais sans qu'existe un véritable bloc béta-gamma.
  . La pratique d'une immuno-électrophorèse aurait été très

intéressante pour dissocier les différentes immunoglobulines entre elles au sein de cette augmentation globale.

Nous avons donc ainsi réunis les éléments biologiques dont Caroli et Lévy (10) considèrent l'association comme fortement évocatrice du diagnostic.

A ces constatations biologiques viennent s'ajouter celles des autres examens complémentaires.

- Radiologiquement :
  - L'hypertension portale est traduite par la présence de varices oesophagiennes au transit baryté de 1971 et plus finement encore par l'artériographie coeliaque sélective qui montre (4) :
    - une vascularisation artérielle hépatique grêle avec disposition caractéristique en vrille des vaisseaux.
    - une splénomégalie monstrueuse.
    - à la portographie de retour, une dilatation importante du tronc porte, perméable sur toute sa longueur, d'où partent de volumineuses veines de dérivation.
- A la scintigraphie :
  - Une fixation extra-hépatique importante aussi bien rachidienne que splénique avec index splénique élevé.
  - Une hétérogénéité de fixation hépatique.

Mais la certitude du diagnostic de cirrhose ne peut être affirmée que par l'examen anatomo-pathologique du foie selon la définition même de la maladie. C'est ainsi que :

- Macroscopiquement, nous retrouvons :
  - Une atrophie globale de la glande hépatique qui est blanc-grisâtre, micronodulaire, enchassée dans une épaisse coque fibreuse et de consistance très dure à la coupe.
- et histologiquement :
  - Un bouleversement architectural du foie par d'épaisses bandes fibreuses portales, très oedématiées, tatouées d'un

important infiltrat lymphoplasmocytaire et contenant de nombreux histiocytes chargés de pigment ferrique. On ne retrouve plus dans ce qui étaient les espaces portes de canaux biliaires antérieurs mais de très nombreux néo-canalicules biliaires et néo-vaisseaux.

. des nodules de régénération de taille variable entourés par la sclérose qui tend à devenir intra-dodulaire et mutilante.

Ces constatations anatomo-pathologiques correspondent aux critères adoptés par les congrès de la Havane en 1956 et de Kampala en 1957 définissant la cirrhose comme un processus pathologique du foie caractérisé par :

- L'atteinte de toutes les parties de l'organe.
- La nécrose cellulaire présente à un stade quelconque de l'évolution.
- Des nodules hyperplasiques ou de régénération avec une augmentation du tissu fibreux sous forme de cicatrices, bandes, membranes ou septa. De ces deux composantes résulte une désorganisation de l'architecture lobulaire normale.

Selon les schémas résultant des travaux de Popper et Elias (11) on peut rattacher cette cirrhose constituée au type septal. Ce qui ne représente qu'une valeur purement descriptive sans que cela permette d'en préjuger l'étiologie.

L'association des résultats des examens cliniques, biologiques, radiologiques, isotopiques et anatomo-pathologiques permet maintenant d'affirmer la nature cirrhotique de l'affection présentée par notre patiente, mais sans que l'on puisse dès à présent en définir une étiologie particulière, le processus cirrhotique étant l'aboutissement commun à un grand nombre d'affections hépatiques.

CHAPITRE II

Devant toute cirrhose, il est indispensable d'en rechercher l'étiologie. Nous évoquerons les affections susceptibles d'en être la cause en définissant pour chacune d'elles leurs caractéristiques particulières afin de les comparer à celles de notre observation.

CIRRHOSE ETHYLIQUE

Il est malheureusement habituel dans notre pays de toujours discuter cette cause en premier lieu, la France détenant même le triste record de mortalité par cirrhose éthylique avec 34,2 décès pour 100 000 habitants en 1965 (O.M.S.)

Si au congrès de la Havane en 1966, le terme de cirrhose alcoolique a été quasiment rejeté au profit de la notion de cirrhose nutritionnelle, les travaux de Lieber aux Etats-Unis, de G.A. Martini en Allemagne, de G. Péquignot en France démontrent l'hépatotoxicité propre de l'éthanol.

Les enquêtes diététiques de Péquignot ont fixé à une consommation quotidienne d'alcool d'au-moins 80 g (soit un litre de vin à 10º) et ce pendant des délais très variables (de 15 à 25 ans) avant de donner des signes cliniques permettant le diagnostic

Cette maladie atteint deux hommes pour une femme avec une moyenne d'âge variant autour de 50 ans.

Nous ne discuterons que les cirrhoses en tant que telles en éliminant les autres hépatopathies alcooliques.

Cliniquement :

- Le mode de révélation n'est pas univoque puisque la

maladie peut être découverte dans de nombreuses circonstances.

. hépatomégalie retrouvée lors d'un examen systématique.
. altération de l'état général,
. ictère,
. hémorragie digestive inaugurale,
. épisode oedémato-ascitique.

- L'examen révèle, en outre, à des degrés divers en fonction de la gravité de la maladie :
  . des signes d'imprégnation alcoolique : tant psychiques (affaiblissement intellectuel, insomnies, cauchemars, troubles du caractère, dépression, agressivité, émotivité jalousie morbide, etc.) ; que cliniques (tremblements des extrémités, crampes des mollets, varicosité des pommettes).
  . une ascite, classiquement progressive. Son installation est le plus souvent rapide, en quelques jours, déclenchée par une infection intercurrente, un surmenage, un traumatisme, une intervention chirurgicale.
  . une circulation veineuse collatérale dans la région sus-ombilicale.
  . une splénomégalie.
  . la palpation du foie n'est possible qu'après ponction de l'ascite et permet de sentir un bord inférieur dur, tranchant et indolore.
  . des oedèmes des membres inférieurs blancs, mous prenant le godet, plus ou moins étendus, ils peuvent atteindre les séreuses, notamment les plèvres.
  . L'état général est assez vite profondément atteint : asthénie, amaigrissement, surtout visible à la partie supérieure du corps, la fièvre entre 38º C et 38,5º C n'est pas rare.

Les examens complémentaires viennent confirmer la réalité de la cirrhose en montrant :

- Biologiquement :
  Une atteinte globale et sévère des fonctions de la glande associant une insuffisance hépato-cellulaire et un syndrome inflammatoire.

- Radiologiquemebt :
  Une preuve de l'hypertension portale par la recherche et la découverte de varices oesophagiennes au transit baryté et de veines de dérivation porte aux examens angiographiques.

- A la scintigraphie :
  Une fixation hépatique hétérogène ainsi qu'une fixation extra-hépatique du radio-élément splénique et rachidienne.

- Et surtout, par l'examen anatomo-pathologique où quels que soient les aspects macroscopiques, les signes histologiques regroupent :
  . une désorganisation de l'architecture de tout le foie par une fibrose et des nodules de régénération,
  . associée à des signes de souffrance cellulaire du parenchyme hépatique :
    . clarification, ballonisation, pycnose ou vacuolisation du noyau.
    . corps hyalin de Mallory dont la spécificité lors de l'étiologie alcoolique n'est pas absolue (13) : amas éosinophiles intracytoplasmiques, périnucléaires, de forme irrégulière de taille variable, uniques ou multiples dans chaque cellule.
    . Ces constatations, anatomo-pathologiques correspondraient au au type de cirrhose septale, mais on peut voir souvent des lésions de type post-nécrotique dans les cirrhoses alcooliques (1).

- L'évolution des cirrhoses éthyliques est émaillée de nombreux accidents :
  . décompensation oedémato-ascitique,
  . insuffisance hépato-cellulaire aiguë aboutissant au coma.
  . hémorragies digestives.

Certains auteurs (1) insistent sur la valeur pronostique du volume du foie et le travail effectué en 1962 par M. Hecht et B. Chaurel (1) a confirmé les conclusions classiques :

- Les formes hypertrophiques et nodulaires ont un pourcentage de survivants plus élevé que les formes atrophiques.
- les formes à gros nodules ont un meilleur pronostic à long terme que les formes micronodulaires.
- Les cirrhoses hypertrophiques meurent plus souvent d'hémorragies digestives par hypertension portale, alors que les cirrhoses atrophiques meurent surtout d'insuffisance hépatocellulaire et de désordre hydrominéraux avec ascite.

De la description des caractéristiques cliniques et paracliniques que nous venons de faire, il en est une seule pathognomonique à la cirrhose éthylique, celle qui lui a donné son nom : l'intoxication alcoolique.

Et si dans notre observation, nous retrouvons certains signes communs avec les cirrhoses éthyliques, nous ne pouvons retenir ce diagnostic car la preuve d'une intempérance exogène n'a jamais été faite chez notre patiente.

CIRRHOSES SECONDAIRES AUX HEPATITES TOXIQUES ET AUX HEPATITES MEDICAMENTEUSES.

Si l'alcool éthylique est, de loin, la substance responsable du plus grand nombre de cirrhoses, il a été rapporté des observations où d'autres toxiques et même des médicaments ont pu être mis en cause.

Les intoxications sont le plus souvent accidentelles, parfois professionnelles, exceptionnellement criminelles ou le fait d'une tentative de suicide.

Des substances toxiques sont susceptibles de déterminer des lésions hépatiques à type de nécrose parfois accompagnées de stéatose et plus rarement de réactions inflammatoires ; elles sont également nocives vis-à-vis d'autres organes comme le rein.

Dans le cas où ces hépatites toxiques aboutissent à une nécrose massive mais non mortelle, il est concevable que la fibrose cicatricielle et la régénération qui lui succèdent puissent aboutir au développement d'une cirrhose post-nécrotique.

Cette évolution a été démontrée chez l'animal mais dans des conditions particulières, différentes de ce qui est observé chez l'homme. Les cirrhoses expérimentales succédant à des intoxications massives et longtemps répétées (14).

- Le tétrachlorure de carbone aujourd'hui moins utilisé dans l'industrie, mais connaissant encore un usage domestique est à l'origine de la majorité des accidents observés. Il détermine au niveau du foie des lésions d'hépatite dégénératives et au niveau du rein une tubulopathie anurique. L'évolution vers la cirrhose des lésions hépatiques a été observée.
- D'autres toxiques sont susceptibles de donner des atteintes hépatiques, mais rares sont ceux incriminés à l'origine de la cirrhose. Il faut néanmoins retenir : le dichlorobenzène, le trichloréthylène, les chloronaphtalènes, la diméthylamino-amine, le trétryl et les sels d'arsenic.

188 substances entrant dans la composition de 1.800 médicaments étaient considérés en 1964 comme capables d'engendrer des altérations fonctionnelles ou lésionnelles du foie (15). Les lésions observées ont un mécanisme variable : toxicité vraie, hypersensibilité ou mixte. A ces mécanismes correspondent des lésions à type d'hépatites cytolytiques, cholestatiques ou mixtes (16 - 17 - 18 - 19). Les hépatites médicamenteuses ont une évolution, en règle, bénigne quoique fréquemment prolongée. Des évolutions mortelles sont possibles, mais rares, les évolutions

cirrhogènes demeurant exceptionnelles.

Schématiquement, les hépatites cytolytiques peuvent évoluer vers la cirrhose post-nécrotique et les hépatites cholostatiques vers la cirrhose à symptomatologie de type biliaire.

Nous nous bornerons à mentionner les médicaments à propos desquels certains auteurs ont retenu des lésions hépatiques à évolution cirrhogène (14, 20, 21).

- Le chloroforme est responsable d'hépatite souvent mortelles; généralement la guérison est sans séquelles. L'évolution vers la cirrhose a été observée.
- L'halothane détermine des lésions de nécrose hépatique bénignes ou mortelles, l'évolution cirrhogène est rare.
- La chlorpromazine (Largatil) peut donner un ictère cholostatique à peu près pur, d'évolution prolongée, exceptionnellement des lésions hépato-dégénératives vers la cirrhose biliaire xanthomateuse.
- Certaines hormones dérivées de la testostérone alkylées en C 17 déterminent des hépatites cholestatiques et très rarement une évolution vers la cirrhose biliaire.
- L'isoniazide est exceptionnellement rendue responsable de lésions de cirrhose, par rapport aux atteintes hépatiques cholostatiques heureusement très rares elles aussi.
- Les dérivés arsenicaux, en dehors des cas d'hépatites d'inoculation, peuvent déterminer des lésions hépatiques à évolution cirrhogène.
- Les sulfamides hypoglycémiants peuvent exceptionnellement être à l'origine de lésions cirrhotiques.
- On signale la possibilité de lésions tardives de fibrose hépatique et de cirrhose portale avec les anti-mitotiques : Methotrexate, chlorambucil, uréthane.

Aucune intoxication accidentelle, professionnelle,ou iatrogène ne pouvant être retenues dans notre observation, nous n'envisegerons donc pas ces étiologies.

CIRRHOSES POST-NECROTIQUES

La cirrhose post-nécrotique est une autre étiologie à envisager à titre systématique chez une femme jeune, non éthylique, et qui a présenté une hépatite virale dans ses antécédents.

L'évolution cirrhogène d'une hépatite virale est une éventualité dont la fréquence est difficile à apprécier en raison du grand nombre d'hépatites anictériques demeurant méconnues.

Néanmoins, la plupart des auteurs s'accordent à la considérer comme une modalité évolutive rare : 1 à 3 % des cas ; ceci représentant plus particulièrement, en France, une fréquence de l'ordre de 5 à 8 % environ des cirrhoses.

- Les statistiques témoignent d'une prédominance féminine parmi les cas de cirrhose post-hépatitique.
- Le développement d'une cirhhose peut survenir à tout âge, le maximum de fréquence se situant entre 40 et 50 ans.
- Certains groupes éthniques semblent être plus susceptibles que d'autres à présenter cette évolution vers la cirrhose :
  - . Population du bassin méditérranéen, d'Afrique du Nord, en particulier.
  - . Population extrême-orientale.
- Des facteurs favorisant ont été invoqués :
  - . Atteinte hépatique antérieure,
  - . Activité physique intempestive à la phase d'hépatite,
  - . Alcoolisme,
  - . Infections intercurrentes
- Les deux variétés de virus actuellement connues (virus IH et SH) sont l'une et l'autre susceptibles de déterminer des lésions hépatiques d'évolution cirrhotique. Il semble néanmoins que cette modalité évolutive soit plus fréquente à la suite des infections à virus SH (14).

L'hépatite initiale responsable de l'évolution cirrhogène :

- soit, est aiguë et banale, mais la guérison n'a été qu'apparente ; les critères biologiques et histologiques qui seuls peuvent l'affirmer, n'ont pas été réunis, la maladie continuant à évoluerà bas bruit.
- soit, a revêtu d'emblée certains caractères de gravité :
  . cliniques : atrophie hépatique, altération importante de l'état général ;
  . biologiques : avant tout effondrement des facteurs de la coagulation ;
  . importance des dégâts anatomiques vérifiés par les examens histologiques : nécroses étendues en vastes foyers s'étendant d'une veine centro-lobulaire ou d'un espace porte à l'autre ("bridging") (22).
- ou bien, il pourrait s'agir d'une hépatite d'évolution subaiguë, mais dans ce cas l'évolution se fait d'un seul tenant, généralement en moins d'un an vers la mort et les lésions histologiques qu'elle comporte à type de nécrose-sclérose diffuse et disséquante sans aucune régénération ne correspondant pas à celles d'une cirrhose vraie.

En fait, ce sont les hépatites d'évolution chronique vraies qui se compliquent le plus souvent de cirrhose. Elles évoluent par poussées successives, ictérigènes ou non. Parmi celles-ci deux formes cliniques sont à considérer ;

- Les hépatites anictériques :
  . Elles sont fréquentes et demeurent le plus souvent méconnues.
  . Si leur pronostic est, dans la règle, bénin, leur évolution vers la cirrhose est possible :
    . A Formose, Cooper (23) a noté parmi 36 cas d'hépatite anictérique, 20 évolutions prolongées ou chroniques et 5 évolutions cirrhogènes.

. L'origine post-virale des cirrhoses méditérranéennes est une des hypothèses possibles, sans doute la plus vraisemblable, de leur étiologie.

- Les hépatites cholostatiques d'origine virale ;

. Certaines hépatites virales ne comportent que peu ou pas de lésions de cytolyse et réalisent un tableau de cholostase intra-hépatique : elles ont une évolution volontiers prolongée sur des mois voire des années, et si elles guérissent en règle, sans séquelle, leur évolution cirrhogène a été signalée (24). Mais ces rares faits posent le problème de leurs rapports avec la cirrhose biliaire primitive comme nous le verrons plus loin.

- La cirrhose post-nécrotique se révèle après l'hépatite initiale dans des délais variables :

. Précocément, en quelques mois, voire quelques semaines, lorsque l'évolution de l'hépatite inaugurale se fait sur un mode inhabituel non résolutif. Les constatations endoscopiques et histologiques la confirment plus que la clinique et la biologie ne pourraient le faire.

. Le plus souvent, il existe un hiatus de plusieurs années entre l'épisode hépatitique présumé et la cirrhose qui se révèle par un accident évolutif. Dans certains cas, la latence de la cirrhose est telle que le diagnostic est quasi impossible.

Cliniquement et biologiquement aucune particularité ne permet de différencier nettement la cirrhose post-nécrotique des autres variétés de cirrhose.

La laparoscopie est d'un intérêt certain car les cirrhoses post-nécrotiques réalisent un aspect classiquement macro-nodulaire. La présence de gros nodules de régénération est un argument en

faveur du processus pos-hépatique, encore qu'un tel aspect puisse se voir dans d'autres étiologies (maladie de Wilson ou cirrhose alcoolique).

L'histologie confirme le diagnostic de cirrhose et peut en montrer le type post-nécrotique (25) qui classiquement est caractérisé par :

- la largeur des bandes de fibrose et la présence au sein de celles-ci d'espaces portes dont le rapprochement témoigne de collapsus initial, au même titre que la condensation des fibres de réticuline.
- au niveau des nodules, les deux signes essentiels sont leur taille importante et irrégulière ainsi que la rareté des images de stéatose.

L'évolution des cirrhoses post-nécrotiques est conditionnée par le caractère actif ou cicatriciel de l'affection dont les données biologiques peuvent fournir des arguments par :

- le taux des transaminases,
- les signes de défaillance hépato-cellulaire,
- l'intensité des tests de floculation, les chiffres d'hypergamma-globulinémie.

En fait, là encore, l'histologie est d'un précieux appoint en montrant dans les formes évolutives :

- des lésions persistantes de nécrose,
- une infiltration très marquée à cellules inflammatoires,

alors que les cirrhoses inactives se caractérisent par :

- l'absence de lésions de nécrose,
- une infiltration inflammatoire discrète,
- une nette délimitation entre les nodules et les bandes de sclérose.

Dans les cirrhoses inactives, le pronostic est conditionné par l'intensité de l'hypertension portale et par la survenue d'accidents hémorragiquestandis que dans les cirrhoses actives le pronostic est fonction du degré d'insuffisance hépato-cellulaire.

En conclusion,de cette étude, nous pouvons remarquer que les cirrhoses post-nécrotiques font généralement suite dans des délais très variables, à une atteinte hépatique virale initiale ictérigène ou anictérique volontiers méconnue.

On pourrait discuter à deux reprises dans notre observation une origine virale.

- une cirrhose consécutive à l'hépatite virale que notre patiente a présenté à l'âge de 10 ans. Mais celle-ci a parfaitement guéri sans laisser de séquelles, ce dont témoigne l'aspect anatomique normal du foie lors de l'intervention pour cholecystectomie 16 ans plus tard.

- à la suite des transfusions sanguines reçues par la malade en 1968 et 1971, la possibilité d'une hépatite d'inoculation à évolution cirrhogène. Mais à cette époque, la cirrhose était déjà constituée puisque les hémorragies digestives ont été les signes révélateurs de l'hypertension portale cliniquement muette jusqu'à cette période.

CIRRHOSE SECONDAIRE A UNE HEPATITE CHRONIQUE ACTIVE

La présence d'une cirrhose chez une femme jeune amène d'autre part à discuter le rôle possible d'une hépatite chronique active dans la constitution de celle-ci.

En France, 20 % des cirrhoses résultent d'un processus d'hépatite chronique (26). Elles atteignent plus souvent la femme que l'homme et si la maladie peut se présenter à tout âge, d'une façon générale, l'âge moyen est inférieur à celui observé dans les cirrhoses d'autre étiologie.

La maladie se présente selon un mode bien particulier d'hépatite initiale dont le début est généralement insidieux chez un sujet pâle et subictérique, mais dans environ un quart des cas ce début ressemble à une atteinte typique d'hépatite virale.

Dès ce stade, les particularités cliniques, biologiques et histologiques, que nous retrouverons au moment de la cirrhose constituée, permettent de faire de l'hépatite chronique active une entité bien individualisable.

Des associations morbides extra-hépatiques ont été notées avec une fréquence qui peut atteindre environ 50 % des cas d'hépatite chronique active (27). Elles sont polymorphes :

- articulaires (arthralgies ou arthrites),
- cutanées (acné, urticaire, érythème noueux),
- rénales (glomérulo-néphrite, syndrome néphrotique),
- endocriniennes (aménorrhée, manifestations cushingoïdes, gynécomastie, thyroïdie d' Hashimoto),
- intestinales (diarrhée, colites inflammatoires),
- phénomènes immunologiques (cellules LE, test de Coombs positif avec anémie hémolytique, neutropénie-autoimmune avec anti-corps sériques).

Le cours de la maladie est émaillé de poussées évolutives avec accentuation de l'ictère et altération de l'état général. Exceptionnellement, le tableau est franchement cholestatique. Cette évolution se fait vers la cirrhose en quelques années.

La cirrhose est constituée d'un tableau clinique peu spécifique : atrophie hépatique ou hépatomégalie avec généralement splénomégalie, ascite, oedèmes et encéphalopathie sont tardifs.

Par contre, l'association des signes biologiques est caractéristique de l'affection :

- bilirubinémie variable à 20 à 100 mg/l,
- transaminases sériques fortement augmentées jusqu'à 10 fois la normale,
- accélération importante de la vitesse de sédimentation,
- très forte positivité des tests de floculation (thymol surtout),
- élévation importante des globulines sériques et, en particulier des gammaglobulines où l'immuno-électrophorèse retrouve des IgG surtout et à un degré moindre des IgA.
- positivité de nombreuses réactions immunologiques qui témoignent de la présence d'anti-corps divers dont aucun n'est cependant strictement spécifique (27 - 14),
- anticorps anti-muscles lisses retrouvés dans 65 % des cas sans doute les plus caractéristiques,
- anti-corps anti-nucléaires dans 35 à 50 % des cas,
- anti-corps anti-mitochondriaux dans 28 % des cas (28),
- phénomène LE.

Histologiquement, les caractéristiques sont proches de celles rencontrées dans les réactions de rejet de greffe (27):

- des lésions parenchymateuses à type de nécrose siégeant typiquement à la périphérie des lobules ;
- des lésions mésenchymateuses associant une importante

infiltration inflammatoire et une sclérose extensive. L'infiltration inflammatoire est faite essentiellement de lymphocytes, d'histiocytes et de plasmocytes, elle intéresse principalement la région de l'espace porte et le tissu fibreux.

Les caractères particuliers des cirrhoses secondaires aux hépatites chroniques actives sont donc en résumé non pas tant des signes cliniques, puisque ceux-ci sont en général communs à toutes les formes de cirrhose, que des données biologiques associant de fortes perturbations protidiques à des manifestations immunologiques à type d'anti-corps anti-tissu. Ce sont également des signes histologiques d'atteintes parenchymateuse et mésenchymateuse, associées à une importante infiltration inflammatoire.

Cette étiologie ne peut donc être retenue pour notre observation, car nous ne retrouvons pas les signes biologiques et immunologiques indispensables au diagnostic et, si l'examen histologique montre des lésions mésenchymateuses proches de celles décrites plus haut, il est discordant quant aux atteintes des autres constituants de l'organe.

∴

La symptomatologie d'allure cholestatique que notre malade a présentée durant 3 ans de 1955 à 1957 nous oriente, en fait, vers la possibilité d'une cirrhose biliaire.

Le terme de cirrhose ne peut être appliqué dans ce cas, ne correspondant pas aux critères histologiques retenus par le congrès de la Havane, et ne devrait être utilisé que pour définir la maladie à son stade terminal.

On désigne sous le nom de cirrhose biliaire, des cirrhoses secondaires à un obstacle au niveau des voies biliaires intra- ou extra-hépatiques. Dans la génèse de ces cirrhoses peuvent s'intriquer différents facteurs : mécaniques, infectieux, immunitaires.

Elles répondent à un type clinique bien déterminé qui associe trois grands symptômes :

- Un ictère chronique souvent intense de type retentionnel,
- Une fièvre d'importance variable.
- Une hépatomégalie parfois accompagnée de splénomégalie.

On peut donc opposer dans le cadre des cirrhoses biliaires deux grands types d'affections. D'une part, des cirrhoses secondaires à une obstruction chronique des voies biliaires extra-hépatiques et dénommées cirrhoses cholestatiques; d'autre part, des faits où la cirrhose apparaît primitive.

Nous décrirons, tout d'abord, le groupe des cirrhoses dites primitives, afin de les comparer à notre observation.

FORME COMMUNE IDIOPATHIQUE DE LA FEMME DE PLUS DE 50 ANS

Cette forme comme son nom l'indique atteint avec une nette prédilection le sexe féminin (90 % selon S. Sherlock) (29 - 2) dans une tranche d'âge comprise entre 32 et 72 ans.

Le début est insidieux, fait de prurit isolé précédant souvent de loin l'ictère. En fait, classiquement la présence d'un ictère et de prurit amène à constater une hépato-splénomégalie ; le foie déborde le grill costal antérieur de 2 à 12 cm et présente un bord antérieur lisse, la rate est le plus souvent palpable.

Les selles sont plus ou moins décolorées et les urines foncées.

L'état général est, en règle, d'autant plus atteint qu'il existe parfois une stéatorrhée en rapport avec l'insuffisance biliaire.

A ce tableau clinique, vient se superposer une symptomatologie

biologique caractérisée par :

- Un syndrome cholestatique très net :
  . L'hyperbilirubinémie dont une étude récente de S. Sherlock P.J. Schever donne sur 100 malades des éléments chiffrés (29) :
    . dans 41 % des cas, inférieure à 20 mg/l ;
    . dans 20 % des cas, égale à 50 mg/l ;
    . dans seulement 6 % des cas, supérieure à 100 mg/l.
  . Les phosphatases alcalines sont très augmentées puisque supérieures à 70 u. KA (N 14) dans 47 % des cas ;
  . De plus une hyperlipémie et une hypercholestérolémie sont retrouvées ;
  . Les perturbations de l'épreuve d'élimination de la BSP élective sur la courbe P2 tendent à l'horizontale ;

- Les tests d 'atteinte parenchymateuse sont peu perturbés en général;
- L'électrophorèse sérique montre une augmentation parfois considérable des globulines portant sur les fractions α_2 et β (2), que l'immuno-électrophorèse classe parmi les IgM.
- On note, surtout, la présence d'anti-corps anti-mitochondries dans 84 à 96 % des cas (28 - 29). Toutefois, on peut voir la présence d'anti-corps anti-nucléaires dans des cas cliniquement et histologiquement typiques de cirrhose biliaire primitive sans anti-corps anti-mitochondries.

Les examens radiologiques sont d'un intérêt primordial. La cholangiographie intra-veineuse est théoriquement impossible en raison de troubles rétentionnels mais elle permet parfois d'opacifier les voies biliaires, en particulier au début de l'évolution. Les cholangiographies tant par méthode de Royer que per-opératoire avec radiomanométrie, confirment l'absence de tout obstacle sur les voies biliaires extra-hépatiques.

L'observation par laparoscopie ou laparotomie montre un foie volumineux, lisse, régulier, non nodulaire, de consistance ferme et de couleur verte. La rate est augmentée de volume avec épaississement capsulaire.

Histologiquement, les lésions sont variables selon les phases d'état et terminale :

- Phase d'état :
  Les espaces portes distaux hypertrophiques et scléreux sont occupés par un tissu conjonctif prédominant autour des éléments du canal biliaire. On trouve :
  . une hépatite mésenchymateuse diffuse,
  . une hyperplasie lymphoïde prédominant à la frontière entre le lobule et l'espace porte, et comprimant le canal biliaire péribbulaire. Elle dessine :
    . soit, des îlots lympho-conjonctifs qui refoulent les éléments de l'espace de Kiernan sans les altérer et sont constitués par une lame conjonctive épaissie à la périphérie avec de multiples cellules mononucléées.
    . soit des travées lymphoconjonctives qui infiltrent les sinusoïdes et dissocient les travées hépatiques.

De ces espaces portes scléreux en réaction inflammatoire, partent de nombreuses fibres collagènes de réticuline irradiant en tout sens, réalisant la "réticulose fibrillaire péricellulaire". Les sinus sont dilatés et contiennent de volumineuses cellules de Kupffer, des mononucléaires et des polynucléaires. Le parenchyme hépatique est peu altéré, sa structure est conservée ; on y signale des polynucléaires lors des poussées évolutives. On note d'abondants dépôts biliaires dans certains canalicules biliaires intercellulaires, dans les cellules hépatiques et les cellules de Kupffer.

- A la phase terminale, on observe une cirrhose dont les éléments sont caractéristiques :
  - Sclérose diffuse, péricellulaire intense,
  - Sclérose annulaire peu marquée,
  - Absence presque complète d'hyperplasie nodulaire parenchymateuse,
  - Les signes inflammatoires précédemment notés, nodules lympho-conjonctifs ; hyperplasie kupfferienne et polynucléose sinusale ont disparus ; seuls figureraient les polynucléaires autour des canalicules biliaires (Giraud et Cazal).

L'évolution de la maladie se fait par poussées qui se greffent sur un fond permanent d'ictère avec hépato-splénomégalie.

Ces poussées sont variables en fréquence et en durée. Elles associent : une accentuation de l'ictère qui peut devenir intense, vert olivâtre, avec décoloration des selles ; des hépatalgies et splénalgies ; de la fièvre modérée ou largement oscillante.

L'état général s'altère : amaigrissement, asthénie, anorexie. Finalement après une évolution de quelques années, les poussées se soudent les unes aux autres et à la phase terminale apparaissent les complications de l'hypertension portale : hémorragies digestives ascite, oedèmes.

A côté de la forme commune, idiopathique de la maladie, on a voulu individualiser sur des critères cliniques, biologiques et histologiques d'autres cirrhoses biliaires d'apparence primitive. Nous ne ferons que rappeler les traits essentiels de trois formes particulières.

1. - La maladie de Hanot et Kiener

G. Albot et J. Lunel ainsi que A. Lemaire et Ph. See (30-31) ont repris l'étude de la maladie décrite par Hanot dans sa thèse de 1875.

Maladie rare, elle s'observe surtout chez l'homme jeune de 20 à 30 ans, particulièrement de souche méditerranéenne.

G. Albot et J. Lunel décrivent une phase pré-ictérique qui peut durer plusieurs semaines, associant les symptômes suivants : fièvre tenace, asthénie, amaigrissement ; anorexie, diarrhée rebelle ; douleurs de l'hypochondre droit, prurit accentué.

Le début coïncide avec l'apparition de l'ictère ou plus exactement avec la première poussée évolutive : ictère, algies de l'hypochondre droit, fièvre, hépato-splénomégalie.

A la phase d'état, le tableau clinique diffère selon que le malade est vu au cours d'une poussée évolutive ou non. Dans l'intervalle des poussées, l'état général est longtemps bien conservé. Il existe des troubles digestifs avec alternance de constipation et de diarrhée. Le foie est très hypertrophié, 20 à 30 cm sur la ligne mamellonnaire. La rate est très volumineuse, perçue parfois jusqu'à l'épine iliaque antéro-supérieure. L'ictère est permanent jaune, généralisé. Il s'accompagne souvent de prurit mais pas de bradycardie. Les urines sont foncées avec diurèse conservée. Les selles sont de coloration normale, parfois foncées. Trois autres signes sont classiques : mélanodermie, polymicroadénopathie, hippocratisme digital.

La silhouette biologique est dominée par un syndrome cholestatique : élévation importante des taux sanguins de la bilirubine, du cholestérol, des lipides totaux, des phosphatases alcalines, perturbation importante de l'élimination de la BSP portant surtout

sur la ponta P2. Les épreuves de traversée hépatique sont peu ou pas perturbées. Les réctions de floculation sont toujours très positives. L'électrophorèse montre une élévation des globulines portant surtout sur les fractions et .

Les examens radiologiques vérifient l'intégrité et la perméabilité des voies biliaires extra-hépatiques.

Le caractère histologique principal (30) est l'existence d'une hyperplasie lymphoïde des espaces portes segmentaires et sous segmentaires. La sclérose est centrée par des nodules lymphoïdes et présente un aspect fibrillaire. Les follicules lymphoïdes se développent à la frontière entre espace porte et lobule, au contact de la veine porte qui les sépare des artères et des canaux biliaires. Dans leur développement ult érieur ils compriment l'espace porte qu'ils finissent par envahir totalement et détruisent également de larges zones de la partie périportale du lobule. Au niveau du parenchyme peu altéré la note cholestatique est modérée. Les canaux biliaires intra-lobulaires sont intacts et finalement retrouvés dans tous les petits espaces portes.

Des poussées évolutives viennent se superposer au tableau de fond et voient une aggravation des signes cliniques : altération de l'état général, fièvre modérée, accentuation de l'ictère avec décoloration des selles, hépato-splénalgies.

Après une évolution de 2 à 4 ans, les poussées évolutives se soudent les unes aux autres, confinant le malade au lit dans un état de cachexie progressive avec fièvre hectique et déshydratation. L'évolution se fait vers la mort dans un tableau de torpeur croissante ou par accident évolutif de l'hypertension portale.

2 - La cirrhose biliaire xanthomateuse ou cholangiolite avec péricholangiolite de Hanot et Mac Mahon (30).

La maladie touche presque toujours les femmes bien souvent à l'âge de la ménopause.

Cliniquement, c'est un ictère chronique avecprurit, urines foncées, selles plus ou moins décolorées, hépatomégalie importante et splénomégalie plus discrète, sans signes infectieux. Une éruption xanthomateuse s'y associe au niveau de la peau (paupières, paumes des mains, creux axillaires et poplités, faces d'extension des grandes articulations), et des muqueuses (bouche, pharynx).

Le syndrome biologique est particulier. Tous les éléments du lipidogramme sont considérablement augmentés : lipides totaux, cholestérol, phospholipides. Les phosphatases alcalines sont très élevées. Les signes d'insuffisance parenchymateuse sont discrets.

Les études histologiques de Mac Mahon (32) ont permis d'affirmer le siège intra-hépatique de la cholestase. Le substratum anatomique est une cholangiolite avec péricholangiolite des petits espaces portes. Les canalicules inter-lobulaires à leur jonction avec les conduits biliaires terminaux sont comprimés par des infiltrats inflammatoires ; ils s'atrophient, ne laissant qu'un petit cordon fibreux, alors que ceux des espaces portes d'un calibre plus gros sont indemnes.

Il existe des aspects voisins sans xanthomatose. Seule l'intensité du degré de rétention lipidique les différencie de la forme précédente. Ils ont tous les autres caractères biologiques, histologiques et évolutifs en commun.

La bonne tolérance clinique est de règle, seul le prurit est gênant. Il faut d'ailleurs rappeler que dans la majorité des cas l'obstruction intra-hépatique est en règle incomplète et une sécrétion biliaire relative persiste pendant la plus grande partie de l'évolution de la maladie.

Cette évolution est longue, inexorable, par poussées au cours desquelles le syndrome obstructif s'exagère. Au bout de plusieurs années, s'installe une cirrhose avec hypertension portale et la mort peut survenir par hémorragie digestive ou du fait d'une insuffisance parenchymateuse terminale.

3 - La cholangiolite obstructive au cours des cholangites diffuses oblitérantes ou maladie de Hanot et Rössle.

Cette affection particulière frappe à la fois les voies intra- et extra-hépatiques, de façon diffuse et irrégulière.

Si le siège intra-hépatique des lésions est mis en évidence par l'étude histologique de la pièce de biopsie, c'est la radio-manométrie per-opératoiresqui objective l'atteinte extra-hépatique associée. Les lésions indiscutables, quelques fois importantes, ne sont pas obstructives et vont de la simple oddite scléreuse à l'hépato-choledocite diffuse.

Ces lésions ne nous permettent pas d'expliquer l'allure cholestatique de la maladie et passent au second plan à cause de l'importance de la constance et de la diffusion des lésions de cholangiolite intra-hépatique.

Le tableau clinique est celui d'un subictère ou d'un ictère qui s'installe progressivement et évolue de façon cyclique avec périnde de poussées et de rémissions. Chaque phussée est précédée de phénomènes inflammatoires très nets. Puis s'installe un ictère chronique, franc, avec température aux environs de 38º C, urines foncées, selles décolorées, prurit hépatomégalie.

La biologie est très semblable à celle des affections précédentes :

- Le syndrome cholestatique :
  - élévation des taux sanguins de la bilirubine, du cholestérol, des lipides, des phosphatases alcalines.
  - áltération de l'élimination de la BSP avec atteinte élective de la pente P2 à l'épreuve de Nys-Caroli.
- Le syndrome d'hépatite mésenchymateuse et de type cirrhotique :

. altération de l'électrophorèse sérique avec augmentation surtout des gammaglobulines.

- Tandis que le syndrome d'hépatite parenchymateuse est discret: épreuves de traversée hépatique et transaminases presques normales.

Radiologiquement, l'atteinte des voies biliaires extra-hépatiques ne se voit bien que par cholangiographie per-opératoire avec étude minutieuse ; elle permet en outre de montrer une arborisation intra-hépatique anormalement fine. La radiomanométrie objective des passages duodénaux pour des pressions normales ; il n'y a donc pas d'obstruction extra-hépatique complète. La cholangiographie aurait dans quelques cas mis en évidence dur des clichés tardifs une voie biliaire principale élargie.

Histologiquement, sur le fragment de biopsie per-opératoire, on constate au niveau des petits espaces portes, une destruction des canaux inter-lobulaires par une réaction inflammatoire très nette au sein de laquelle on retrouve souvent des vestiges du canal biliaire. Au niveau des espaces portes de moyen et gros calibre, on observe des canaux biliaires à lumière intacte ou rétrécie mais entourés d'une gangue de tissu fibreux dense.

o
o o

Actuellement, cette conception pluraliste n'est plus guère admise et une attitude très uniciste s'est formée autour des perturbations immunologiques pour établir le diagnostic de cirrhose biliaire primitive (33).

La pathogénie de ces atteintes primitives est depuis la première description de Hanot, le sujet de nombreuses controverses. On leur a attribué une origine infectieuse ascendante (Hanot, Charcot, Combault, Lereboullet) ou hématogène (Kiener, Ricketts, Siegmund). L'action de virus ictérigènes est retenue par de nombreux auteurs (Eppinger, Lichtmann, Klumperer, Rössle, E. Chabrol).

La possibilité d'une atteinte toxique a également été évoquée à la suite d'observations consécutives à la prise de substances hépato-toxiques les plus diverses : Mapharsène, Tolène-diamine, chlorpromazine, asphénamine... Mais actuellement on insiste avant tout sur l'origine auto-immune de la maladie dont témoignent la présence des anticorps anti-tissulaires, plus particulièrement anti-mitochondriaux, et l'augmentation des Igm, ainsi que sur l'association fréquente avec d'autres maladies présentant des anomalies biologiques immunitaires : syndrome de Sjögren, arthrite, rhumatoïde, thyroïdie auto-immune, sclérodermie avec sclérodactylie isolée dans le cadre du "CREST syndrom"des auteurs anglo-saxons qui associe calcinose sous cutanée, syndrome de Raynaud, sclérodactylie télangiectasie (34).

Des caractères particuliers aux cirrhoses biliaires primitives, nous pouvons retenir dans notre observation, des signes cliniques associant : un ictère cholestatique avec accès fébriles de 1955 à 1957 suivi d'une période de rémission totale jusqu'en 1971 et une hépato-splénomégalie dont seule la splénomégalie sera retrouvée à la vérification ; la transformation cirrhotique terminale ayant atrophié le foie. D'autre part, les signes biologiques retrouvés sont une perturbation importante de l'élimination de la BSP ; à l'électrophorèse, une augmentation des globulines portant essentiellement sur la fraction gamma et des phosphatases alcalines élevées. Enfin, le signe radiologique majeur est la perméabilité des voies biliaires extra-hépatiques contatée lors de la cholangiographie peropératoire de 1971 àt à la vérification anatomique.

Mais on doit admettre cette constatation avec une certaine réserve car en juillet 1955 existait un rétrecissement du cholédoque avec impossibilité d'injecter les voies biliaires hautes.

Cependant, il manque une caractèristique essentielle représentée par les anticorps antitissulaires et plus particulièrement anti-mitochondriaux qui sont, rappelons-le, présents dans 93 % des cas de la série de S. Sherlock.

En fait nous ne pouvons retenir le diagnostic de cirrhose biliaire primitive, non seulement sur ce critère immunologique, mais surtout à cause de la présence au sein du foie des deux masses de parenchyme histologiquement normal. Il est, en effet, impossible d'accepter une étiologie impliquant une atteinte globale de l'organe, si on observe au sein de celui-ci une fraction respectée par le processus pathologique.

C'est un argument supplémentaire pour rejeter définitivement les différentes possibilités étiologiques étudiées auparavant, qu'elles soient toxiques, nécrotiques ou secondaires à une hépatite chronique active.

o
o o

Par contre, les caractères regroupés dans notre observation peuvent être comparés avec ceux des atteintes secondaires aux obstructions mécaniques des voies biliaires extra-hépatiques définies par le terme de

CIRRHOSES BILIAIRES SECONDAIRES (ou cholestatiques)

Expérimentalement, on sait depuis longtemps que la ligature du cholédoque chez l'animal détermine une cirrhose : Fiessenger, Albot et Dieryck ont consacré un travail classique à ce retentissement de la stase biliaire. L'étude plus récente de Demeulenaère de Gand sur le lapin (35) mettant en oeuvre pour cela quatre pprocédés opératoires qui lui permettent de rester plus fidèle aux conditions d'apparition de la sclérose en pathologie humaine, montre l'évolution parallèle des désordres histologiques et des troubles biologiques.

Sur le plan clinique, nous emprunterons les éléments de description aux travaux d'ensemble de Caroli et Eteve (36), de Ricketts, Kirsner et Palmer (37) et de Hecht et Levy (38).

Nombreuses sont les causes qui déterminent une stase biliaire au long cours, au-dessus d'un obstacle souvent incomplet et donc parfois méconnu des voies biliaires extra-hépatiques.

Par ordre de fréquence, la lithiase est, de loin, la cause principale, que le calcul ait été méconnu, oublié au cours d'une intervention, ou encore qu'il ait migré des canaux biliaires intra-hépatiques vers les voies basses après le geste chirurgical.

L'acte chirurgical dirigé sur une lithiase vésiculaire peut entraîner accidentellement un rétrécissement (39) par plaie de la voie biliaire principale, hémorragie de l'artère cystique ou hépatique, confusion anatomique au niveau du trépied, quand on sait le nombre des anomalies vasculaires et canaliculaires de cette région où l'anatomie "normale" n'existe pas (40).

Avec Caroli, on peut retenir d'autres causes beaucoup plus rares (41) :

- sténoses des voies biliaires au cours de la gastro-duodénectomie ;
- oddites sténosantes ;
- papillites engainantes de l'angiocholite chronique sténosante
- cholédocite diffuse ;
- pancréatite chronique ;
- abcès froid comprimant le bord du pancréas ;
- compression par adénopathies tuberculeuses ;
- obstruction biliaire parasitaire exceptionnelle, due à une distomatose ou une ascaridose ;
- compression par adénopathie leucosique ;
- quant aux processus tumoraux pouvant comprimer les voies biliaires, ils sont encore plus rares, leur évolution étant en général trop rapide pour permettre au lent processus de sclérose hépatique d'apparaître. Parmi ceux-ci on peut retenir :

  - des cancers latents de l'ampoule de Vater ou des canaux hépatiques bien plus que des carcinomes de la tête du pancréas.
  - des cancers digestifs de voisinage à évolution prolongée.
  - des tumeurs du foie comprimant les branches du canal hépatique (42).
- les atrésies congénitales des voies biliaires de l'enfant nécessitent une classification particulière.

La prépondérance de l'étiologie lithiasique explique le fait que la cirrhose biliaire secondaire se rencontre avec prédilection chez la femme.

La durée d'apparition des lésions est, en général, très longue par rapport aux premières manifestations cliniques du processus responsable ; de 3 à 52 ans, dans les observations de Levrat, Brette et Grandmottet (39). Elle peut être raccourcie, s'il existe conjointement un facteur pathogène pouvant à lui seul provoquer une sclérose du foie ; on a ainsi décrit des cas de cirrhose mixte cholestatique et post-nécrotique, cholestatique alcoolique.

Les aspects cliniques des cirrhoses biliaires secondaires sont très polymorphes.

Si, classiquement, les trois signes fondamentaux: fièvre, ictère au long cours de type rétentionnel avec prurit, hépatomégalie sont associés à des degrés divers, la fièvre peut être discrète ou ne se traduire que par des accès angiocholitiques espacés. Caroli rapporte un cas de cirrhose biliaire secondaire par compression ganglionnaire du pédicule hépatique restée apyrétique durant toute l'évolution ; à l'opposé, il a été observé des formes à hémoculture positive.

L'ictère est très variable, parfois discret ; il existe même des formes anictériques dont la réalité est admise par Caroli

et qui représentent 12 des 37 observations de Ricketts.

Les formes indolores sont possibles (sans aucun antécédent douloureux paroxystique) comme dans trois observations de Levrat (39) et une de M. Girard. Caroli explique l'absence de toute colique hépatique par une obstruction incomplète réalisant une dilatation progressive de la voie biliaire principale ; un cholédoque chroniquement dilaté devient insensible à sa mise en tension paroxystique.

L'hépatomégalie est à peu près constante, symétrique, mais on a décrit des atrophies hépatiques (39). Elle est souvent associée à une splénomégalie parfois plus importante qu'elle et pouvant la précéder.

Tardivement, apparaissent des signes d'hypertension portale
- circulation veineuse collatérale,
- ascite (9 malades sur 14) dans la série de Levrat avec parfois oedèmes des membres inférieurs,
- hémorragies digestives par rupture de varices oesophagiennes.

Soulignons encore le polymorphisme clinique extrême des cirrhoses biliaires secondaires dont la symptomatologie va de l'angiocholite chronique, jusqu'au stade terminal de cirrhose atrophique avec hypertension portale. Les réactions de l'oragnisme vis-à-vis de la présence d'un obstacle à l'écoulement de la bile sont très variables en fonction, semble-t-il, de l'état antérieur du parenchyme hépatique, du caractère total ou partiel de l'obstruction et l'association à un facteur infectieux.

Les difficultés parfois très grandes du diagnostic clinique soulignent l'intérêt des examens paracliniques.

Du point de vue biologique, les auteurs s'accordent à reconnaître les données générales de toutes les cirrhoses quelqu'en soit l'étiologie, révélant le plus souvent une atteinte globale et

sévère des fonctions de la glande. Parmi les tests les plus caractéristiques des cirrhoses biliaires secondaires nous retiendrons :

- une bilirubinémie en général élevée, parfois au-dessus de 150 mg/l.
- un cholestérol, d'ordinaire élevé, mais moins pourtant que dans les cirrhoses biliaires primitives.
- les phosphatases alcalines constamment très augmentées,
- à l'électrophorèse, le rapport alb./glob. est diminué
- par augmentation des globulines et on observerait un net accroissement de la fraction β par rapport à la fraction γ .
- la prothrombinémie est abaissée et remonte lors de l'injection par voie parentérale de vitamine K1 avant le stade d'insuffisance hépato-cellulaire prononcée.
- les réactions de floculation de Gros, Kunkel et de Mac Lagan sont souvent positives tandis que la réaction de Hanger est classiquement négative. Cette négativité dissociée du test à la céphaline cholestérol est selon G. Albot un des meilleurs signes biologiques des cirrhoses cholestatiques.
- l'épreuve du temps d'apparition de la BSP dans la bile recueillie par tubage est retardée au-delà de la limite normale des 25 mn. L'épreuve de Nys-Caroli montre une atteinte élective de la pente P2.

Les radiographies des voies biliaires sont souvent considérées dépourvues d'intérêt pour le diagnostic, leurs chances de succès étant faibles en période d'ictère intense, mais il faut profiter d'une période de déjaunissement même partiel pour les pratiquer.

On peut par ce moyen simple et inoffensif retrouver parfois les signes d'obstruction des voies biliaires extra-hépatiques.

L'angiographie permet de visualiser l'hypertension portale et de vérifier que le siège de l'obstacle n'est pas tronculaire mais intra-hépatique.

Caroli (41) et Etévé (36) insistent sur le grand intérêt des renseignements fournis par la laparoscopie : le foie est hypertrophié de façon symétrique sur les deux lobes ; il présente une surface lisse ou légèrement tomentueuse, non nodulaire, de coloration brune ou verdâtre ; cependant plusieurs observations (Levrat) font état de gros foies irréguliers et nodulaires et même de l'aspect clouté de foies atrophiques du type cirrhose de Laënnec. D'autre part, dans les cas favorables la laparoscopie permet également l'observation du lit vésiculaire comme du hile hépatique et peut être l'occasion de pratiquer une cholangiographie par voie trans-pariéto-hépatique selon la méthode de Royer.

La ponction-biopsie prudente est à rejeter pour certains en raison des incidents et des accidents toujours possibles de cholepéritoine par exsudation de bile sous pression. Aussi, lui préfère -t-on la biopsie chirurgicale permettant de recueillir un plus large fragment avec contrôle direct de la tranche de section. L'histologie est un argument important mais pas toujours formel pour le diagnostic : la fibro-sclérose est péri-lobulaire, respectant en principe l'intégrité du lobule ; dans les formes infectées de cellules inflammatoires où les polynucléaires dominent entourent les canaux biliaires de l'espace porte. A l'extrême, la topographie de la sclérose peut réaliser un aspect annulaire typique de cirrhose. En fait, les meilleurs signes sont ceux qui traduisent la cholestase hépatique :

- engorgement des canaux biliaires ectasiés par des microcholethromboses ;
- foyers d'apoplexie biliaire : placards irrégulièrement répartis de nécrose cellulaire infiltrés de bile.

L'exploration chirurgicale, en dernier ressort, avec deux buts, permet de :

confirmer le diagnostic :

- par l'observation directe du foie complétant les données

de la laparoscopie ; l'abord de la région vésiculaire, du hile hépatique et de la voie biliaire principale étant ainsi nettement facilité par la laparotomie.

- par la pratique systématique d'un contrôle radio-manométrique (43) qui permet de faire l'inventaire des lésions des voies biliaires, d'en préciser le siège et souvent la nature et de s'assurer enfin d'intervention de la perméabilité des voies biliaires intra- et extra-hépatiques.
- par la pratique d'une biopsie.

associer un geste curatif ou seulement palliatif :

- au niveau des voies biliaires ;
- sur les complications hémo-dynamiques de la cirrhose par une anastomose porto-cave afin d'éliminer les manifestations hémorragiques de l'hypertension portale.

o
o o

Nous retrouvons dans la description des cirrhoses biliaires secondaires de nombreux caractères communs avec ceux de notre observation.

- Une intervention initiale sur les voies biliaires pour complications infectieuses d'une lithiase vésiculaire, suivie de troubles cliniques de type angiocholitique.

- Une réintervention, quelques mois plus tard, constatant une obstruction des voies biliaires extra-hépatiques, accompagnée des mêmes manifestations cholestatiques et infectieuses conduisant à une troisième opération un an après la première.

Lors de cette intervention, on est en présence :

. d'un foie considérablement augmenté de volume avec de nombreux petits foyers nécrotiques supurés correspondant aux observations de Caroli, Levy-Bruhl, Reymond, et

Fauvert (44) lors des cholestases chroniques infectées :

"... le foie apparaît assez volumineux, entouré d'une gangue d'adhérences et de fausses membranes, piqueté de tâches verdâtres, parsemé de petits foyers purulents multiples sous forme de zones blanches saillantes en "grains chenevis". A la coupe, la glande hépatique laisse sourdre au niveau des espaces portes un liquide purulent mélangé de bile. Des abcès plus volumineux pouvant se former et au maximum la suppuration peut aboutir aux abcès aréolaires de Chauffard formant une multitude de logettes purulentes en "alvéoles de ruche"; ces lésions à l'extrême transforment le foie en une véritable éponge imbibée de pus".

. de voies biliaires intra-hépatiques où, la bile sous pression, épaisse, puriforme, réalise une véritable obstruction organique.

L'aspect de la dilatation pseudo-kystique, en chapelet de la voie biliaire intra-hépatique gauche aurait pu alors faire évoquer la possibilité d'une maladie de Caroli qui comporte :

- un tableau clinique fait de coliques hépatiques avec fièvre angiocholitique, mais sans ictère ni lithiase surajoutée dans la forme pure ;
- des images cholangiographiques caractéristiques : dilatation congénitale segmentaire des voies biliaires intra-hépatique sous forme de canaux ectasiés, moniliformes;
- des images d'urographie (maladie de Cacchi et Ricci) ; ectasies canaliculaires précalicielles, images en houppes, en brosses à l'extrémité des calices.

Mais, on ne retrouvera jamais, lors des investigations radiologiques ultérieures, les atteintes rénales (néphrogramme normal, lors de l'artériographie de 1971).

. et, surtout grâce au prélèvement biopsique d'un aspect histologique typique d'atteinte de cholestase associant :

- des thrombi-biliaires dans les canalicules intra-parenchymateux ;
- des ilôts et des remaniements inflammatoires subaigus chroniques non spécifiques au niveau du parenchyme et des espaces portes.
- des bandes de sclérose engainant les canaux biliaires principaux.

La durée d'apparition de ces lésions histologiques semble courte par rapport aux observations de Levrat (39) puisqu'un an après les premières manifestations cliniques, on constate déjà des signes microscopiques spécifiques, On peut penser que l'infection biliaire associée à la rétention agit comme facteur d'accélération du processus, et on s'appuit en cela sur les constatations de Demeulenaere, qui observe expérimentalement dans la cholestase infectée une cirrhose d'évolution beaucoup plus rapide avec une infiltration cellulaire inflammatoire plus prononcée que dans la forme non infectée.

o
o o

Ainsi la clinique, associant un ictère avec selles décolorées et prurit à une hépato-splénomégalie sur un fond de poussées thermiques angiocholitiques persistant durant trois ans, correspond à l'aspect caractéristique d'une cholestase extra-hépatique.

La biologie n'apporte que peu d'arguments en faveur d'une pathogénie biliaire secondaire puisque nous ne possédons que les examens de la période terminale où les signes de cholestase interfèrent avec ceux de l'insuffisance parenchymateuse.

L'examen histologique de la biopsie faite lors de la troisième intervention est d'intérêt capital car il permet non seulement

d'observer des signes typiques d'atteinte cholestatique mais encore d'insister sur l'importance des phénomènes inflammatoires et infectieux, qui à l'époque ont conduit à faire des réserves sur le pronostic.

Quant aux découvertes anatomo-pathologiques de la vérification seule la présence de très nombreux néo-canalicules biliaires serait plus spécifique des cirrhoses secondaires à une obstruction biliaire (25).

En définitive, aucun de ces signes pris séparément ne permet de conclure à la nature cholestatique secondaire de la cirrhose mais l'ensemble fournit un faisceau d'arguments en faveur de cette origine.

De plus, la présence des deux masses de tissu hépatique respectées par le processus morbide, loin de constituer un obstacle à ce diagnostic vient au contraire en renforcer la probabilité ainsi que nous le verrons dans l'étude de leur origine.

CHAPITRE III

Les conclusions précédentes nous ont permis de retenir le diagnostic de cirrhose biliaire secondaire associée à la présence exceptionnelle de deux masses de parenchyme sain. Il nous semble maintenant nécessaire d'étudier la nature même de ces formations. Lors de la vérification, l'observation macroscopique nous en donne une description détaillée :

- Les deux masses arrondies, rénittentes à la palpation, sont situées à la face inférieure du foie de chaque côté du pédicule hépatique : l'une de 7cm de diamètre, à la face postérieure du lobe carré ; l'autre de 6cm de diamètre, à la face postérieure du foie droit.
- A la coupe, elles sont faites d'un tissu homogène, violacé lilas assez dense, de consistance molle.
- Ces deux masses, parfaitement circonscrites par une capsule fibreuse, refoulent les canaux biliaires sans les comprimer du fait de leur consistance molle.

Nous pourrions donc en considérant cette seule description envisager la possibilité de certaines maladies hépatiques comportant la présence de gros nodules.

A - VOLUMINEUX NODULES DE REGENERATION DANS UN PARENCHYME HEPATIQUE CIRRHOTIQUE.

Les nodules sont alors présents dans toute la masse de la glande en surface comme en profondeur, la déformant.

Ils sont constitués de travées hépatocytaires disposées en tout sens, séparées de la veine sushépatique et de l'axe portal par des bandes de sclérose.

B - TUMEURS MALIGNES PRIMITIVES OU SECONDAIRES.

Les nodules visibles à la surface du foie peuvent parfois présenter une nécrose centrale et des foyers hémorragiques.

Ils ne sont pas nettement séparés et tendent même à envahir le parenchyme alentour.

Histologiquement, ils sont faits d'un tissu anarchique, aux cellules comportant des anomalies cytoplasmiques, nucléaires et de la division.

C - TUMEURS BENIGNES, SURTOUT L'ADENOME CARACTERISE.

Histologiquement, par des travées d'hépatocytes sans organisation lobulaire individualisable, sans espaces portes ni canaux biliaires.

D - LA TRANSFORMATION NODULAIRE PARTIELLE DU FOIE.

Cette maladie a vu son autonomie nosologique réalisée par la description princeps en 1966 de S. Sherlock, Feldman, Moran et Scheuer (45) qui se fondent sur 4 observations. Une cinquième observation est publiée en France en 1927 (46) ; puis il faut attendre 1970 et 1972 pour que l'on décrive les sixième et septième cas connus (47 - 48).

De ces observations, nous pouvons retirer les caractéristiques de la maladie :

- L'étiologie est inconnue. Elle atteint les femmes en particulier (un homme pour six femmes).
- La symptomatologie clinique est dominée par un syndrome d'hypertension portale : révélation par ascite ou par hémorragies digestives dues à la rupture de varices oesophagiennes douleurs abdominales d'origine indéterminée ont

précédé dans deux cas les épisodes hémorragiques.

- Le foie n'est pas augmenté de volume.
- Les signes d'insuffisance hépato-cellulaire sont absents ou discrets. Les tests d'exploration sont normaux ou modérément perturbés.
- La splénoportographie met en évidence une circulation collatérale porto-cave et d'importantes distorsions des veines portes intra-hépatiques.

-La caractéristique essentielle est anatomo-pathologique :

. Présence dans le foie de nombreux nodules siégeant principalement dans la région péri-hilaire dont le diamètre varie de 0,2 à 8 cm.

Ils ont été tenus pour responsable de la compression du du tronc porte déterminant une thrombose de la veine splénique avec infarctus de la rate dans l'observation de Kick et Gresham.
Dans l'observation de Maillard, Potet et Benhamou, ils ont entraîné l'atrophie du lobe droit du foie par la compression de la branche droite de la veine porte.

. Ces nodules sont formés d'hépatocytes ; il existe une sclérose modérée, une diminution du nombre des espaces portes et une désorientation du réseau réticulinique. Celui-ci prend à la périphérie du nodule une disposition annulaire soulignant la nodulation alors qu'au centre du nodule il devient anarchique, mais il n'existe pas de limitation à proprement parler permettant d'invidualiser le nodule au sein du parenchyme environnant.

. Le parenchyme hépatique en dehors des nodules est normal ou peu altéré ; mais il est possible qu'à la longue le parenchyme situé entre les nodules soit le siège de modifications importantes et qu'à un stade avancé l'aspect des lésions soit indiscernable d'une cirrhose.

- Il est admis que l'hypertension portale de la transformation nodulaire partielle du foie est de type post-sinusoïdal à cause de la diminution de calibre des veines sus-hépatiques et de la compression des petits vaisseaux par les nodules qui perturbent ainsi la circulation intra-hépatique.

Ces caractères de la transformation nodulaire partielle du foie permettent de distinguer cette maladie del'hyperplasie nodulaire focale (49) où existent des nodules, mais ceux-ci sont accompagnés d'une fibrose importante dt la lésion est localisée à une zone limitée du foie, et de l'hyperplasie régénérative nodulaire (50) dans laquelle les nodules de diamètre généralement inférieurs à 1 mm sont assez régulièrement disséminés dans tout le foie.

En fait, les caractéristiques histologiques, tant du parenchyme cirrhotique lui-même que des masses, ne nous permettent pas de retenir une des affections décrites ci-dessus.

L'examen microscopique est formel : (cf figure 3)

- Les deux nodules sont constituésde tissu hépatiquede structure normale parfaitement systématisée :
  . on y retrouve la triade typique des espaces portes où les canaux biliaires sont identifiables, normaux et sans stase biliaire.
  . Il n'existe pas de stéatose ni de nécrose au niveau du parenchyme.
- Ces masses de tissu hépatique normal sont séparées du reste du parenchyme cirrhotique par un tissu fibro-conjonctif contenant des vaisseaux et des canaux biliaires peu altérés.

Une description plus précise des caractères propres de ces masses va nous permettre de mieux en définir la nature.
(cf figure 4)

L'opacification post-mortem directe, sous forte pression, des voies biliaires par un cathéter introduit au niveau de l'Oddi, objective en plus d'une très belle image du canal de Wirsung et

Figure 4

Cholangiographie post-mortem.

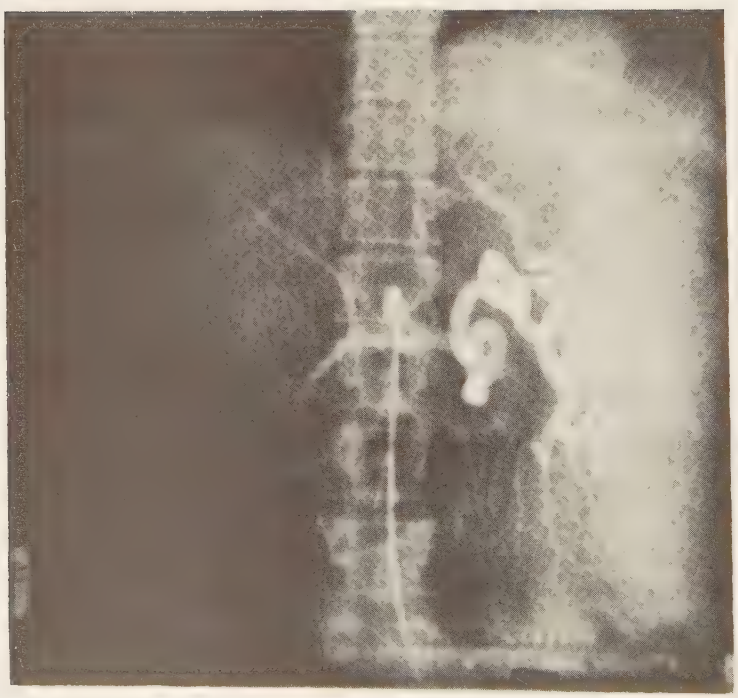

Figure 5

Artériographie sélective du tronc coéliaque.

de ses arborisations terminales dans le pancréas, un cholédoque un peu dilaté dans ses 3/4 supérieurs (1 à 1,5 cm de diamètre) sans aucune image de sténose, dessinant un S allongé verticalement traduction indirecte de son modelage sur les deux masses.

- Du cholédoque part en direction du parenchyme à hauteur du bord supérieur du pancréas, 3 cm sous la convergence des canaux hépatiques droit et gauche, vers la droite un canal biliaire large de 0,5 cm de diamètre qui se divise au bout de 2 cm en deux branches inégales.
  . L'une horizontale, droite, assez fine, régulière, se termine par une arborisation à la périphérie et à l'intérieur de la masse inférieure droite.
  . L'autre, presque verticale, plus large et de diamètre régulièrement rétréci, se termine par une flaque de produit de contraste et une fine arborisation à la partie supérieure de la même masse.

- De la convergence partent les deux canaux hépatiques principaux :
  . Le droit horizontal, fin modélé, sur la masse droite de 0,4 cm sur son plus grand diamètre est régulièrement rétréci et se termine après un trajet de 4 cm sans donner de branche de division.
  . Le gauche, vertical, se modèle sur la face droite de la masse gauche, il est assez large (0,7 cm de diamètre), court (1,5 cm) et se termine au niveau d'une flaque de produit de contraste où convergent trois canaux sectoriels rapidement interrompus.
  . Du canal le plus supérieur et gauche partent quelques fins canaux vers la partie supérieure du foie et deux branches vers la masse gauche qui se terminent en une fine arborisation.

- On constate que la flaque de produit de contraste où aboutit le canal hépatique gauche est en relation avec celle où se jette le canal vertical issu du canal biliaire accessoire.

La vascularisation artérielle de ces masses est visible sur l'artériographie au moins pour lasse droite. Elle provient de l'artériole branche de l'artère gastro-duodénale qui se moule sur cette masse. Par contre, on ne peut distinguer une vascularisation veineuse porte autonome. (cf figure 5)

En définitive, l'étude de ces voies biliaires nous permet de constater, en dehors de l'obstrcution complète des canaux hépatiques droit et gauche peu. avant leur convergence hilaire, la présence d'une voie accessoire, perméable jusqu'en ses plus fines ramifications, draine les deux masses de parenchyme sain ; si, le fait est indéniable, pour la branche droite horizontale provenant de la masse inférieure droite, on observe la relation entre la branche verticale et la masse gauche par l'intermédiaire des flaques de produit de contraste.

Ce canal biliaire accessoire hépato-cholédocien est une anomalie peu fréquente proche de celle décrite dans les diverses études anatomiques (51 - 52 - 53) et dont certains auteurs (54) ont montré l'intérêt chirurgical et l'importance fonctionnelle.

La situation des deux masses parenchymateuses, à la face inférieure du foie de part et d'autre du pédicule hépatique, pose maintenant le problème de leur origine anatomique.

Leur réalité fonctionnelle étant prouvée par :

- une structure histologique typique de foie normal,
- un drainage biliaire autonome par rapport au reste de la glande,

nous ne pouvons les considérer comme des lobes hépatiques congénitalement surnuméraires car ceux-ci sont en général séparés du foie par leur propre méso, ce qui explique mal les attaches artérielles, portes, sushépatiques et biliaires indispensables à des fonctions métaboliques normales (2, 55, 56). Bien plus ces masses,

si elles avaient été individualisées dès l'origine à la face inférieure du foie, auraient été certainement observées lors des interventions centrées sur cette région de l'organe.

L'hypothèse la plus vraisemblable nous apparaît donc maintenant être celle de segments hépatiques normaux, à l'origine s'étant hypertrophiés, puis individualisés, grâce au respect et à l'augmentation de leur métabolisme par un phénomène de compensation à l'atteinte fonctionnelle du reste de l'organe.

La nature histologique de ces masses ne va pas contre cette hypothèse car l'on sait (57) que l'examen microscopique d'un tissu hépatique en hypertrophie compensatrice pure peut être semblable à celui d'un tissu hépatique normal et que l'on y voit parfois une polyploïdie au niveau des hépatocytes et une disproportion entre la régénération parenchymateuse plus intense et celle des canaux biliaires et des cellules de Kupffer moins remarquable.

Nous considérerons maintenant les processus physio-pathologiques susceptibles d'expliquer la présence de ces masses de foie hypertrophié au sein d'une maladie hépatique diffuse.

Tout élément capable de produire une nécrose, une atrophie ou une hypotrophie dépassant 10 % de la masse hépatique, s'il n'entraîne pas la mort immédiate de l'individu est une cause d'hypertrophie compensatrice.

Expérimentalement, celle-ci a été obtenue par :

- hépatotectomie partielle ;
- obstruction d'une branche d'un canal biliaire principal ;
- obstruction d'une branche de l'artère hépatique ;
- obstruction d'une branche de la veine porte ;
- intoxication au tétrachlorure de carbone.

Nous ne retiendrons de ces techniques que les deux premières afin d'étayer la théorie qui nous permettra d'expliquer le mécanisme de notre observation.

a - Hypertrophie compensatrice après résection hépatique partielle.

L'hépatectomie partielle a été réalisée chez le rat par Higgins. Le foie du rat est formé de trois lobes : droit, médian et gauche. Ces lobes sont nettement pédiculisés ; il est donc possible par ligature des pédicules de supprimer le lobe gauche et le lobe médian. On réalise ainsi une excision des 2/3 du foie. En deux à trois semaines, la régénération au niveau du lobe droit aboutit au retour à la normale du poids hépatique. Cet accroissement pondéral est dû à la multiplication des cellules binoculées. L'hypertrophie du foie s'accomplit sans formation de nouveaux lobules ; chaque lobule est augmenté de volume et la distance entre les espaces portes se trouve accrue (58).

En pathologie humaine, l'hépatectomie partielle chirurgicale est de pratique courante. Sa technique a beaucoup profité des travaux de Couinaud sur l'anatomie fonctionnelle du foie (59) et nombreuses sont les observations de régénération du parenchyme restant après ces interventions mutilantes pour kyste, abcès, tumeur localisée ou traumatisme de l'organe (60).

b - Hypertrophie compensatrice après obstruction biliaire.

Steward, Cantarow et Morgan en 1937 étudiant, chez le chat, les effets de la ligature isolée des canaux hépatiques, notent à partir du 20ème jour les modifications macroscopiques suivantes les lobes exclus apparaissent légèrement plus petits et les lobes indemnes plus larges que normalement. L'examen histologique confirme une structure sensiblement normale dans les secteurs hypertrophiés.

Demeulenaère en 1952 (35) étudie chez le lapin l'évolution parallèle des désordres histologiques et des troubles biologiques entrainés par la ligature de la voie biliaire.

"Le foie du lapin est généralement constitué de trois grands lobes principaux et d'un petit lobe surnuméraire. Alors que les canaux excréteurs des trois grands lobes s'unissent en un grand canal qui après son union avec le cystique va constituer le cholédoque, le canal excréteur du petit lobe vient s'aboucher dans le cholédoque tout près de son entrée dans le duodénum. Cette disposition anatomique assez particulière est importante à connaître car une ligature du cholédoque pour être complète et porter sur les canaux excréteurs des quatre lobes devra être faite presqu'au ras du duodènum, au risque sinon de ne porter que sur le cholédoque venant des trois grands lobes. Une telle ligature a pour conséquence, outre l'atrophie des lobes principaux, une hypertrophie considérable du petit lobe surnuméraire qui peut se développer au point de remplacer les autreslobes."

Par son procédé expérimental de cholestase continue infectée D.moulenaère fait les constatations histologiques suivantes :

"Au point de vue anatomique, les faits que nous avons recueillis se rapprochent en tout point de ceux observés dans le groupe d'expériences portant sur la cholestase non infectée. Dès les premiers jours, le volume du foie augmente sensiblement. Si l'animal survit on voit survenir alors une atrophie progressive de l'organe en même temps que se développent une ascite, une splénomégalie et des hémorragies intestinales.

"Au point de vue microscopique, on retrouve avec la même fréquence les nécroses disséminées du parenchyme et, très rapidement aussi ces nécroses sont réparées aux dépens du parenchyme tout envirronant sans qu'il y ait de grosses séquelles et sans que le tissu fibreux soit anormalement développé au niveau de ces zones de nécrose primitive. Il nous est apparu cependant que parfois on pouvait trouver dans les parties marginales de ces zones des petits foyers de colibacilles entourés d'exsudats de lymphocytes ou de

polynucléaires, et ces foyers semblent le point de départ d'une réaction mésenchymateuse assez intense qui va dissocier très rapidement la structure normale de l'organe. Cette prolifération mésenchymateuse va d'ailleurs s'étendre assez rapidement et rejoindre les bandes de sclérose venant de l'espace porte. De sorte que dans ces cas, bien plus précocément que dans les cas de cholestase non infectée, la cirrhose va prendre un aspect annulaire provoqué par l'isolement d'îlots parenchymateux au sein du tissu fibreux développé d'une part à partir de l'espace porte et d'autre part à partir de ces foyers d'infection au bord des nécroses ictériques. Au niveau des espaces portes, la prolifération mésenchymateuse nous a paru beaucoup plus intense, dans ce groupe-ci d'expériences que dans des groupes précédents. De même l'infiltration cellulaire est beaucoup plus développée de même aussi la formation de néo-canalicules qu'on retrouve beaucoup plus nombreux que dans les cas de cholestase non infectée. Nous avons aussi retrouvé à beaucoup plus grande échelle l'aspect des pseudo-canalicules, des cellules parenchymateuses isolées par la prolifération du tissu fibreux. En examinant les coupes des divers stades de l'évolution on a vraiment l'impression que dans la cholestase infectée la cirrhose évolue "plus vite" avec en plus une infiltration cellulaire qu'on ne voyait qu'à un degré minime dans la cholestase non infectée."

Ces constatations sur le lapin sont la traduction expérimentale de notre observation. Nous avons en effet dans les deux cas des lésions très évoluées de cirrhose biliaire secondaire et une hypertrophie compensatrice des segments hépatiques normalement drainés.

En clinique humaine de nombreuses observations relatent une hypertrophie compensatrice associée à des lésions hépatiques secondaires à des sténoses des voies biliaires.

- Certaines, où l'obstruction est due à une compression par kystes hydatiques (61). Dans ces cas, il nous faut

néanmoins admettre qu'une composante vasculaire (artérielle porte ou sushépatique) est surajoutée à l'obstruction biliaire extrinsèque au niveau des segments ou les lobes présentant une atrophie.

- D'autres font plus particulièrement suite à des obstructions électives de canaux biliaires. Nous en résumons ici une où l'hypertrophie compensatrice prend la forme d'un gros nodule (57).

Lithiase diffuse de canaux biliaires segmentaires.
M. Pas. 56 ans.

- Antécédents : Crise de colique hépatique accompagnée d'un état fébrile en 1927. Depuis 1939, syndrome fébrile à 39 et 40° avec frissons, et accompagné de douleurs abdominales sus-ombilicales en barre, durant deux jours, qui survenaient périodiquement d'une façon très irrégulière.

- Histoire de la maladie : En Mars 1964, s'installe une asthénie importante et une dyspnée d'effort, suivies d'une hématémèse sévère qui oblige à des transfusions sanguines répétées.

- Examen clinique : Ictère important. Abdomen augmenté de volume, mais souple et indolore. Le foie est facilement palpable débordant nettement les fausses côtes. Son bord antérieur est très net, tranchant, dessinant nettement l'encoche vésiculaire. On palpe aussi à l'encoche vésiculaire, en profondeur une masse arrondie et dure. La surface est finement nodulaire.

- Examen biologique : Hématocrite 22 %. Ammoniémie 140 γ/ml Phosphatases alcalines 18 u K.A. Cholémie 30 mg. Cholestérol 180 mg/l

- Examen radiologique : Image d'allure calculeuse sur l'aire hépatique qui dessine des voies biliaires intra-hépatiques. A la radio-cinématographie digestive, on voit une varice oesophagienne. Le cadre duodénal montre une malposition duodéno-

pancréatique formidable : D_3 faisant une bande ascendante derrière D_2. La splénoportographie montre une dilatation portale, une dérivation ascendante par la coronaire stomachique vers des varices oesophagiennes, et un important reflux mésentérique. Le tronc de la veine porte est long et libre. L'axe spléno-portal est libre. L'hépatographie est bonne.

- Laparoscopie ; Le lobe gauche, petit, à bord tranchant est dur, à surface irrégulière franchement nodulaire, à petits nodules. Le lobe droit, dont seul son angle interne est visible semble très hypertrophique en forme de masse arrondie ; sa surface est relativement lisse, de consistance moins dure qu'à gauche. Le ligament rond est congestif avec quelques petits vaisseaux de stase portale. La vésicule est normale.

- Gammagraphie : Hyperplasie compensatrice à droite ; hypocaptation à gauche. Il existe une captation osseuse et splénique

- Intervention : Le foie est gros, sa surface présente de petits nodules, mais il existe au niveau du lobe carré un nodule gros comme un poing dont la consistance est relativement molle, alors que tout le foie est très dur. La rate est grosse comme trois poings. La vésicule est grosse et ne contient pas de calculs. Cholangiographie per-opératoire : voie principale petite, libre de tout calcul. Lithiase diffuse intra-hépatique qui semble siéger dans les canaux segmentaires et on a l'impression que le canal hépatique gauche est gros et entièrement empierré. On fait, après nettoyage d'une dizaine de petits calculs, une anastomose du canal hépatique gauche dans une anse jéjunale modifiée. Anastomose porto-cave.

- Biopsie : Cirrhose annulaire. Le parenchyme du lobe carré est disposé en îlots dont les cellules présentent peu de lésions. Il n'y a pas de néoformation biliaire. Nombreuses dilatations vasculaires angiomateuses parfois assez volumineuses. Légère hyperplasie kupfférienne. Petit ictère tissulaire peu important.

La comparaison de constatations expérimentales à des observations cliniques humaines nous autorise maintenant à expliquer le processus physiopathologique responsable de la coexistence des masses de tissu hépatique normal et hyperplasié avec une atteinte de cirrhose biliaire secondaire au niveau du reste de l'organe.

- L'atteinte cirrhotique est due à une stase biliaire infectée au-dessus d'une sténose du cholédoque. Cette sténose est vraisemblablement secondaire à un traumatisme méconnu de ce canal lors de la première intervention pour cholecystectomie. Puis, la bile devenue par la suite purulente, s'est transformée en un véritable corps étranger "in situ", ayant après la réparation des lésions mécaniques pérénisé l'obstacle au point d'aboutir à une transformation cirrhotique du parenchyme d'amont.

- Les masses de tissu sain sont le résultat de l'hypertrophie compensatrice de segments hépatiques, dont le drainage biliaire respecté par une anomalie anatomique, n'a pas participé au phénomène obstructif des canaux desservant le reste de la glande.

Il résulte de ces deux processus antagonistes un équilibre tendant à maintenir sensiblement intact le volume de parenchyme fonctionnel.

CHAPITRE IV

L'illustration expérimentale et clinique nous a permis d'expliquer les constatations anatomo-pathologiques rencontrées dans notre observation. Nous nous attacherons maintenant, sur ce modèle, à définir la réalité fonctionnelle du parenchyme hyperplasié afin d'expliquer globalement les caractéristiques propres à notre exemple personnel.

Avant tout nous préciserons le volume hépatique minimum nécessaire pour assurer les fonctions d'ensemble de l'organe. Expérimentalement, les accidents majeurs d'insuffisance hépatique n'apparaissent que par la suppression de plus de 80 % du parenchyme (5). Quant à l'insuffisance fonctionnelle uniquement biologique, compatible avec la vie et avec une apparence clinique à peu près normale, elle ne se traduit par des modifications significatives qu'après la mise hors jeu d'au-moins la moitié de la masse fonctionnelle du foie (6). Les dimensions des masses hyperplasiées nous assurent donc théoriquement un volume de parenchyme suffisant pour une survie dans l'hypothèse où celui-ci est parfaitement fonctionnel.

Expérimentalement, de nombreux auteurs ont étudié les fonctions du foie pendant la phase de régénération hépatique (57). La capacité d'excrétion du foie pour la bilirubine, pendant les premières 24 heures après hépatectomie, est réduite (Weinbren et Billing, 1956) ; mais après cette période initiale on a trouvé une augmentation très marquée de la sécrétion biliaire, qui suit un peu plus tard la vague mitotique et qui s'arrête au 15ème ou 20ème jour après l'hépatectomie pour devenir normale (Leong et la., 1959).

Glinos et Barlette (1951) ont signalé la diminution sévère de l'albumine sérique qui se maintient pendant les trois premiers jours de la régénération hépatique. A partir de 3ème jour, on observe un turn-over maximum jusqu'à ce que les albumines rejoignent des chiffres normaux (Greenbaun et al. 1954).

Le foie, pendant la régénération devient fortement glycolytique et la cellule hépatique est sévèrement dépourvue de glycogène (Novikoff et Potter, 1948).

L'urée sanguine ne se modifie pas de manière importante pendant la régénération (Ferrari et Harkness, 1954).

Ces constatations jointes à celles des résultats cliniques et biologiques des hépatectomies majeures chez l'homme, montrent que l'intervention n'entraîne pas d'insuffisance hépatique ; l'hyperplasie du parenchyme restant tendant à maintenir une capacité fonctionnelle à même d'assurer les fonctions métaboliques d'ensemble d'un organe sain.

Si aucun changement profond des constantes biologiques ne peut être attribué au fonctionnement métabolique de l'hyperplasie compensatrice on conçoit que celles-ci puissent être modifiées dans une certaine mesure, sans que pour cela les stigmates de la pathogénie hépatique sous-jacente aient disparu.

De même les signes cliniques et l'état général dépendent toujours du degré d'évolution de la maladie causale.

Ainsi, nous pouvons expliquer les signes paradoxaux de notre observation par le relais métabolique assuré au niveau des deux masses de parenchyme hyperplasié sur le reste de l'organe complètement détruit par la cirrhose.

- Cliniquement : l'absence du prurit auquel on aurait pu s'attendre et que l'on a d'ailleurs constaté lors de la première phase de la maladie, se conçoit par la captation des sels biliaires par les canaux biliaires demeurés perméables. Par contre, le parenchyme hyperplasié n'a pas pu masquer les signes cliniques dépendant directement de la cirrhose : l'hypertension portale avec circulation collatérale, splénomégalie et ses complications hémorragiques par rupture de varices oesophagiennes.

- Biologiquement : la bilirubinémie relativement peu élevée dans le contexte de cholestase est expliquée par son excrétion au niveau des masses hyperplasiées ; mais sa prédominance sous forme non conjuguée tend à prouver que la capacité fonctionnelle de celles-ci n'est pas encore suffisante pour prendre en charge totalement le relais du foie malade.

Par contre, les autres fonctions hépatiques n'ont pas vu leurs caractéristiques modifiées : hypocholestérolémie, hypoalbuminémie, diminution des facteurs de la coagulation.

De même des signes de cholestase n'ont pas été masqués :
- augmentation des phosphatases alcalines ;
- perturbation de l'élimination de la BSP ;
- tests inflammatoires très perturbés ;
- augmentation importante des globulines aux dépens de la fraction gamma surtout.

- Radiologiquement : La visualisation des voies biliaires lors de la cholangiographie par le liquide de contraste excrété au niveau des canaux biliaires perméables des segments hyperplasiés.

Mais, il faut rappeler qu'un foie, même fortement lésé, possède encore à un faible degré, il est vrai, la possibilité d'excréter certaines substances radio-opaques.

L'ensemble des processus ayant contribué à caractériser notre observation peut donc se résumer par le développement parallèle et asynchrone de lésions de cholestase en amont d'une obstruction des voies biliaires extra-hépatiques, lésions ayant ensuite évolué pour leur propre compte vers une cirrhose biliaire secondaire, après une reperméabilisation des canaux, et de l'hypertrophie compensatrice de segments hépatiques respectés grâce à une anomalie de leur drainage biliaire situé en aval de la région sténosée.

la longue période asymptomatique de 11 ans est le résultat d'un équilibre instable, mais efficace, entre les phénomènes d'agonie métabolique de la majeur partie du foie et la prise en relais de celui -ci par les segments intacts hypertrophiés.

Les recherches que nous avons faites, ne nous ont pas permis de retrouver dans la littérature d'observations superposables ; par contre, certaines peuvent s'en approcher.

G. Répessé relate un cas de cholestase à début néo-natal ayant évolué pendant 12 ans vers une cirrhose biliaire secondaire associée à une hypertrophie géante localisée (62).

Il s'agit d'une enfant de 12 ans, présentant dans un contexte malformatif général, un ictère chronique rétentionnel avec cirrhose nodulaire.

- L'ictère a débuté à l'âge de 1 mois et demi, la cirrhose s'accompagne d'hyperplasie nodulaire géante localisée.
- Le bilan hépatique est modérément perturbé. Les réactions inflammatoires sont très positives, avec une hyper-gamma-globulinémie très importante.
- L'intervention écarte le diagnostic de malformation des voies biliaires extra-hépatiques ou de compression de celles-ci mais la cholangiographie per-opératoire ne peut mettre en évidence les canaux biliaires segmentaires.

On pratique une splénectomie une cholecystectomie et une biopsie montrant :

- au niveau du tissu cirrhotique, une sclérose richement infiltrée de cellules inflammatoires, qui apparaît creusée d de très nombreuses fentes vasculaires, réalisant un tissu angiomateux au sein de laquelle il n'est pas possible de retrouver les voies biliaires.
- quant à la masse hyperplasiée l'histologie confirme sa

nature adénomateuse par la rareté des espaces portes au sein d'un parenchyme grossièrement lobulé.

L'auteur discute les particularités histologiques de la cirrhose et le caractère monstrueusement hyperplasique du nodule de "régénération". Il conclut en expliquant la durée exceptionnellement longue de la maladie grâce à la relève du foie défaillant par l'hyperplasie géante localisée.

Le contexte pathologique cirrhogène n'est pas comparable dans les deux observations, pas plus que les natures anatomique et histologique de la masse hyperplasiée compensatrice mais les résultats paradoxaux de certains examens biologiques et la longue tolérance clinique peuvent être mis en parallèle, la masse d'hyperplasie ayant dans les deux cas assuré momentanément une survie exceptionnellement prolongée.

Nous rapportons le cas d'une femme de 44 ans, au passé lithiasique, ayant présenté 16 ans plus tôt une cholecystite aiguë pour laquelle une cholecystectomie fut pratiquée.

Dans les suites immédiates de celle-ci apparaît une symptomatologie de type angiocholitique. Le traitement médical étant inefficace, une seconde intervention devient nécessaire quelques mois après pour vérifier et tenter, éventuellement, de rétablir la perméabilité des voies biliaires. Il n'y aura pas d'amélioration puisqu'une troisième intervention s'avérera indispensable un an plus tard. Une biopsie permet alors de découvrir des signes histologiques de cholestase associés à d'importantes lésions inflammatoires faisant craindre l'évolution ultérieure vers une cirrhose biliaire secondaire. Paradoxalement, à partir de ce moment, les troubles cessent et la patiente ne présente plus aucune symptomatologie.

Onze ans plus tard, une première puis une seconde hémorragie digestive conduisent à découvrir une hypertension portale révélant une cirrhose. On décide d'intervenir une nouvelle fois pour réaliser une anastomose porto-cave. L'intervention est émaillée d'accidents hémorragiques et, malgré la réanimation la malade décède dans un tableau de grand collapsus.

La vérification anatomique confirme le diagnostic de cirrhose et découvre la présence de deux masses hépatiques histologiquement normales.

La réalité de la cirrhose est évidente. Sa nature biliaire secondaire est suggérée par les arguments suivants :

-contexte anamnestique fait de gestes chirurgicaux itératifs portant sur les voies biliaires extra-hépatiques et de signes angiocholitiques.

- de même, certaines constatations bistologiques (grandes richesse en néocanalicules biliaires) peuvent être avancées en faveur de cette hypothèse.

L'origine biliaire secondaire de la cirrhose est de plus renforcée par certains éléments :

-- absence de toute intoxication éthylique ou d'autre nature ;
- absence d'anticorps anti-mitochondriaux très en faveur sinon spécifiques de la cirrhose biliaire primitive.
- absence des signes histologiques et biologiques (antigène Australia) de la cirrhose post-nécrotique.

Les masses observées à l'autopsie à la face inférieure du foie sont constituées du tissu hépatique normal contrastant avec l'atteinte du reste de l'organe. Leur présence est expliquée par une anomalie congénitale des voies biliaires, non soupçonnée du vivant de la malade mais seulement mise en évidence lors de la vérification anatomique. Cette anomalie des voies biliaires réalise deux drainages distincts : l'un, formé par la voie biliaire principale sur laquelle ont porté les différentes interventions, dessert la partie pathologique de l'organe, l'autre parfaitement perméable s'abouche dans le précédent mais en aval de la région malade.

Ces constatations nous permettent de rattacher entre elles les caractéristiques de notre observation et d'expliquer l'exceptionnelle longueur de tolérance clinique par le développement parallèle mais asynchrone d'une cirrhose biliaire secondaire au-dessus d'un obstacle de la voie biliaire principale et de l'hyperplasie anatomique et fonctionnelle des deux masses de parenchyme normalement drainé. Ces dernières ayant progressivement pris la relève du foie défaillant.

Notre hypothèse s'appuie en outre sur certaines données de la littérature :

- qui démontrent expérimentalement :

  a - la possibilité de déterminer au niveau du foie une cirrhose biliaire secondaire et d'observer conjointement une partie de l'organe respectée par le processus pathologique ;

  b - la réalité de l'hyperplasie de la région restée saine ;

  c - la valeur fonctionnelle de cette hyperplasie.

- et surtout, retrouvent en clinique humaine des observations :

  a - où cirrhose biliaire secondaire à un obstacle partiel des voies biliaires et hyperplasie compensatrice coexistent;

  b - et un exemple où la masse hyperplasiée a permis une évolution clinique d'une longueur comparable à celle réalisée dans notre observation.

1. - Hecht Y., Smadja M., Caroli J. -
Cirrhoses - Introduction, généralité, anatomie pathologique. -
Encyclopédie médico-chirurgicale, 7034 A^{10}, 4 - 1970, 1 - 12.

2. - Sherlock S. -
Diseases of the liver and biliary system. -
Blackwell edition, Oxford, 4th edition.

3. - Lubetzki J. -
Cirrhoses et glandes endocrines. -
Rev. prat., juillet 1974, 14, 2609 - 11.

4. - Chevrel J.P. -
L'hypertension portale des cirrhotiques. -
Encyclopédie médico-chirurgicale, 7034 D^{10}, 5 - 1971.

5. - Darnis F. -
Insuffisance hépatique. -
Encyclopédie médico-chirurgicale, 7013 R^{10}, 1967.

6. - Cachera, Caroli, J., Fauvert R. -
Maladies du foie, des voies biliaires et du pancréas. -
Flammarion éditeur, Paris 1960.

7. - Hecht Y., Thomas M., Caroli J. -
Les grands syndromes cirrhotiques : le syndrome d'insuffisance hépato-cellulaire. -
Encyclopédie médico-chirurgicale, Paris, 7034 C^{10}, 1970.

8. - Benhamou J.P., Fauvert R. -
L'exploration fonctionnelle hépatique au cours des cirrhoses communes de l'adulte.
Rev. prat., 1963, 13, 1221 - 32.

9. - Hecht Y. -
Le syndrome inflammatoire des cirrhoses. -
Encyclopédie médico-chirurgicale, 7034 D^{50}, Paris, 1971.

10. - Hecht Y., Thomas M., Caroli J. -
Critères diagnostiques du foie cirrhotique. -
Encyclopédie médico-chirurgicale, 7034 B^{10}, Paris, 1970.

11. - Popper, Elias. -
Histogenesis of hepatic cirrhosis studied by three dimentional approach. -
Am. J. Pathol., may-june 1955, 31, 405 - 41.

12. - Hecht Y., Thomas M.,-
Cirrhoses alcooliques. -
Encyclopédie médico-chirurgicale, 7035 A^{10}, Paris, 1972.

13. - Lemaire A., Emerit J. -
Evolution des idées concernant les cirrhoses. -
Rev. prat., 1964, 14, 20, 2527 - 35.

14. - André J., Caroli J. -
Cirrhoses post-hépatiques. -
Encyclopédie médico-chirurgicale, 7035 B^{10}, Paris, 1971.

15. - Lemaire A., Cloarec M., Ung-Polang. -
Les hépatites médicamenteuses. -
Thérapie, 1969, 24, 51 - 9.

16. - Berthelot P., Sicot C. -
Les hépatites médicamenteuses. -
Gaz. méd. fr., 1969, 76, 22.

17. - Berthelot P., Sicot C., Benhamou J.P., Fauvert R. -
Les hépatites médicamenteuses. -
Rev. fr. étud. clin. biol., 1965, 10, 39 - 45.

18. - Girard M. -
Hépatites cytolytiques d'origine médicamentese. -
Rev. prat., 1968, 18, 15, 2267 - 77.

19. - Caroli J., Opolon P. -
Hépatites cholestatiques médicamenteuses. -
Rev. prat., 1968, 18, 15, 2279 - 89.

20. - Meyer L., Herxheimer A. -
Side effects of drugs. -
Excerpta medica foundation, Amsterdam, 1968, 67.

21. - Meyler L., Peck H.M. -
Drug induced diseases. -
Excerpta medica foundation, Amsterdam, 1972, 241 - 60.

22. - Bayer J.L., Klatskin G. -
Pattern of necrosis in acute viral hepatitis. -
N. engl. J. med., 1970, 283, 1063.

23. - Cooper W.C., Gershon R.K., Sun S.C., Fresh J.W. -
Anictéric viral hepatitis. A clinicopathological follow up study in Taiwan.
N. engl. J. med., 1966, 274, 585.

24. - Cachin M., Pergola F., Opolon P., Passerien J.P. -
Hépatite cholestatique cirrhogène. -
Presse méd., 1966, 74, 1643.

25. - Gall E.A. -
Post hepatic, post necrotic and nutritional cirrhosis. -
Am. J. path., march 1960, 31, 241 - 71.

26. - Hecht Y., Nusinovici V. -
Hépatite chronique. -
Rev. prat., 1974, 24, 3, 239 - 53.

27. - Sherlock S.
Progress report chronic hepatitis. -
Gut, 1974, 15, 581 - 97.

28. - Doniach D., Walker G.J. -
Progress report mitochondrial antibodies. -
Gut, 1974, 15, 664 - 8.

29. - Sherlock S., Scheuer P.J. -
The presentation and diagnosis of 100 patients with primary biliary cirrhosis. -
N. engl. J. med., sept. 1973, 674 - 8.

30. - Albot G., Lunel J. -
Les cirrhoses biliaires primitives. -
Rev. prat., 1964, 14, 12, 1563 - 75.

31. - Lemaire A., See Ph. -
Cirrhose de Hanot. -
Encyclopédie médico-chirurgicale, 7037 A^{10}, Paris, 1958.

32. - Mac Mahon Ed. -
Biliary cirrhosis. Differential features of the five types. -
Lab. invest., 1955, 4, 4, 243 - 61.

33. - Cachin M. -
Les maladies du foie et des voies biliaires en 1973. -
Rev. prat., 1974, 24, 3, 177 - 81.

34. - Reynolds T.B., Denison E.K., Kranke H.D. et al. -
Primary biliary cirrhosis with scleroderma, Raynaud's phenomenon and telangectasia : a new syndrom. -
Am. J. med., 1971, 50, 302 - 12.

35. - Demeulenaere. -
Les cirrhoses cholestatiques expérimentales. -
Rev. int. hépatol., 1952, 11, 277.

36. - Caroli J., Etevé G. -
Les cirrhoses cholestatiques de l'adulte. -
Rev. int. hépatol., 1952, 11, 305.

37. - Ricketts W.E., Kirsner J.B., Palmer W.L. -
Biliary cirrhosis; Evoluations of various "liver tests".
Gast. ent., 1950, 16, 404.

38. - Hecht Y., Levy V.G. -
Diagnostic des ictères chroniques. -
Encyclopédie médico-chirurgicale, 1968, 7018 A^{10}, Paris,

39. - Levrat M., Brette R., Granmottet P. -
Les cirrhoses par cholestase extra-hépatique. -
Rev. int. hépatol., 10, 6, 1960, 908 - 29.

40. - de Vernejoul R., Henry Ed., Aubrespy P. -
Anomalies du foie et des voies biliaires. -
Encyclopédie médico-chirurgicale, 7002 A^{10}, Paris, 1964.

41. - Caroli J. -
Les ictères par rétention. -
Masson éditeur, Paris, 1956.

42. - Salinier J.C. -
Les cirrhoses biliaires cholestatiques. -
Thèse, Lyon, 1955, nº 290.

43. - Hepp J., Pernod R., Hautefeuille P. -
Contribution de la cholangiographie opératoire à la chirurgie réparatrice des traumatismes biliaires.
Ann. chir., 1963, 17, nº 17-18, 1121 - 56.

44. - Levrat M., Truchot R. -
Angiocholites. -
Encyclopédie médico-chirurgicale, 7055 A^{10}, Paris, 1966.

45. - Sherlock S., Felmann C., Moran B., Scheuer P.J. -
Partial nodular transformation of the liver with portal hypertension. -
Am. J. med., 1966, 40, 195 - 203.

46 - Maillard J.N., Potet F., Benhamou J.P. -
Transformation nodulaire partielle du foie avec hypertension portale. -
Presse méd., 75, 54, 12, 1967, 2799 - 802.

47. - Classen M., Elster K., Pesh H.J., Demling L. -
Portal hypertension caused by partial nodular transformation of the liver. -
Gut, 1970, 11, 245 - 9.

48.- Dick A.P., Gresham G.A. -
Partial nodular transformation of the liver presenting with ascites.
Gut, 1972, 13, 28[illegible] - 92.

49. - Edmonson H.A. -
Tumors of the liver and intra-hepatic bile ducts. -
Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 1958, 193 - 5.

50. - Steiner P.E. -
Nodular regenerative hyperplasia of the liver. -
Am. J. path., 1959, 85, 943 - 7.

51. - Gouinaud G. -
Anatomie des voies biliaires extra-hépatiques. -
Encyclopédie médico-chirurgicale, 7001 A^{50}, Paris, 1957.

52. - Plessier J. -
Anatomie et physiologie des voies biliaires. -
Rev. prat., 1971,21, 1, 7 - 15.

53. - Bockus H.L. -
Gastroenterology, 603 - 5.
Philadelphia, Saunders W.B., Edit. 1965.

54. - Mester E., Molnar J. -
Malformation des voies biliaires extra-hépatiques. -
Lyon Chir., janv.-fév., 1969, 65, 1, 5 - 14.

55. - Ashby E.C. -
Accessory liver lobe attached to the Gall-bladder. -
Br. J. surg., 1969, 56, 4, 311 - 12.

56. - Omanik S., Jablonsky I. -
Pedonculated accessory hepatic lobe. -
Arch. Surg., nov. 1972, 105, 792 -94.

57. - Cabrera- Raphael S. -
La régénération hépatique. -
Mémoire pour le titre d'assistant étranger,
Paris, 1965, vol. 264, nº 96.

58. - Loeper J., Berthaux P. -
Pathologie expérimentale. -
Flammarion éditeur, Paris, 238 - 44.

59. - Couinaud G. -
Anatomie du foie. -
Encyclopédie médico-chirurgicale, 7001, Paris 1956.

60. - Gouffier E. -
La régénération hépatique. -
Immex, déc., 1971, 1607 - 17.

61. - Bourgeon R., Pietri H., Guntz M. -
De l'atrophie hépatique et de l'hypertrophie compensatrice. -
Rev. int. hépatol., 1958, 6, 8, 997 - 1070.

62. - Repessé G. -
Cholestase intra-hépatique à début néo-natal. Evolution pendant douze ans vers une cirrhose nodulaire avec hyperplasie géante. Discussion étiologique. -
Rev. mal. foie, 1962, 37, 5, 197 - 218.